

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Ciencias Morfológicas II



MORFOGENESIS GLANDULAR TIMICA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR
Carmen Perezagua Marín

Bajo la dirección de los doctores:
Juan Jiménez Collado y José Vicente Sanz Casado

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2077-3

T 24930



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5314015372

MORFOGÉNESIS GLÁNDULAR

TÍMICA

*Trabajo de investigación base de Tesis Doctoral,
presentado por*

Lda. Carmen Perezagua Marín

Madrid, 2000

24930



BIBLIOTECA

618659433
i25819343



*Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Madrid*

**D. JOSE FRANCISCO RODRIGUEZ VAZQUEZ, DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLOGICAS II DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID.**

HACE CONSTAR: Que el Consejo del Departamento de Ciencias Morfológicas II acordó en su pasada reunión del día 5 de septiembre de 2000, que el trabajo de investigación base de Tesis Doctoral titulado: ***“Morfogénesis glandular tímica”*** realizado por la Licenciada D^a **CARMEN PEREZAGUA MARÍN** bajo la co-dirección de los Profs. Dr. D. Juan Jiménez Collado y Dr. D. José Vicente Sanz Casado, reúne todas y cada una de las consideraciones exigidas por Norma y Ley para su lectura, enjuiciamiento y valoración a fin de obtener el Grado de Doctor.

Dado en Madrid, a veintisiete de septiembre de dos mil.

Fdo: Prof. José F. Rodríguez Vázquez



*Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Madrid*

**JUAN JIMENEZ COLLADO, CATEDRATICO NUMERARIO DE
ANATOMIA HUMANA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE
LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

CERTIFICA: Que el trabajo de Investigación, base de Tesis Doctoral titulado: **“Morfogénesis glandular tímica”**, ha sido realizado por la D^a **CARMEN PEREZAGUA MARÍN**, bajo nuestra Dirección, considerando quien suscribe que reúne todas y cada una de las condiciones exigidas según R.D. 778/98 de fecha 30 de abril de 1998 para optar a colación del Grado de Doctor.
Dado en Madrid, a tres de julio de dos mil.

Dado en Madrid, a veintisiete de septiembre de dos mil.


Fdo: Prof. Juan Jiménez Collado



*Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Madrid*

**D. JOSÉ VICENTE SANZ CASADO, PROFESOR TITULAR DE
ANATOMIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

CERTIFICA: Que el trabajo de Investigación, base de Tesis Doctoral titulado: **“Morfogénesis glandular tímica”**, ha sido realizado por la D^a **CARMEN PEREZAGUA MARÍN**, bajo nuestra Dirección, considerando quien suscribe que reúne todas y cada una de las condiciones exigidas según R.D. 778/98 de fecha 30 de abril de 1998 para optar a colación del Grado de Doctor.
Dado en Madrid, a tres de julio de dos mil.

Dado en Madrid, a veintisiete de septiembre de dos mil.

Fdo: Prof. José V. Sanz Casado

A la memoria de mi madre.

A mi padre que me enseñó a
querer ser médico y me
transmitió su pasión por el
estudio.

Al Profesor Juan Jiménez Collado director de esta tesis doctoral, que me ha ayudado y apoyado en todo momento, sin cuya ayuda me hubiese sido imposible realizar esta tesis.

A todo el personal docente de secretaría de la Cátedra de Anatomía II de la Facultad de Medicina , Universidad Complutense, por su ayuda, y por todas las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

Mi especial gratitud a Ana Alvarez (Anita) , por todo el trabajo que te he causado y por tu valiosa ayuda.

ÍNDICE

Introducción	Pág. 1
Material y métodos	Pág. 30
Resultados	Pág. 33
Discusión	Pág. 50
Conclusiones	Pág. 58
Bibliografía	Pág. 60

INTRODUCCIÓN

Numerosos han sido los autores que han analizado el desarrollo tímico en vertebrados y en especial en mamíferos, aunque el estudio en especímenes humanos, si bien abundante en publicaciones, ha sido muy escaso en el número de embriones estudiados

Así HAUGSTED (1832), describe como el timo aparece en la novena o décima semana en el embrión humano como un órgano doble.

ARNOLD (1831 y 1837) considera que el timo se desarrolla a partir de la membrana mucosa del tracto respiratorio, relacionándolo en su origen, con la laringe y el tiroides.

BISGHOFF (1842), observó. en embriones de mamífero, la glándula en la octava semana y consideró su origen en dependencia al del tiroides.

SIMON (1845), describe como el timo se forma a partir de un simple tubo hueco, que ulteriormente y en determinados niveles, da origen al divertículo o folículo y por extensión en este proceso de crecimiento, alcanza su volumen y estructura compleja.

ECKER (1851 y 1859), esquematiza la topografía del timo en el pollo en el 19° día de incubación.

En 1853, Mariano LOPEZ MATEOS, en su tratado de OVOLOGIA nos habla del timo de la siguiente forma: “Envuelto en la oscuridad se halla el desarrollo del timo,

no menos que sus funciones: solo puede decirse. que desde la 8ª semana se perciben dos lengüetas delgadas, unidas entre sí, colocadas sobre la tráquea y extendidas desde la laringe hasta cerca del pecho; procedentes de un blastema especial, continuación quizá del cuerpo del tiroides”.

REMAK (1855), considera que se desarrollaba en parte de la pared faríngea y originándose entre los arcos de la aorta. Asimismo, observa como en la parte anterior del cuello existe una glándula, que desaparece muy rápidamente y que mantiene estrechas relaciones con el timo. Aceptó la teoría de ECKER sobre la posición del timo en el cuello de las aves.

FRIEDLEBEN (1858), es de opinión contraria a la expuesta por SIMON, ya que interpreta que la glándula no estaría formada originariamente como un tubo, si no que aparece como un estroma de tejido conectivo, que se multiplicaría por todas partes, a la vez que la cápsula mostraría indicios de vasos sanguíneos.

ROBIN (1874 y 1875), opina que: “... por sucesivas invaginaciones de los pliegues internos del hipoblasto, se formaría a partir del epitelio faríngeo, esófago, tráquea y pulmón, así como timo y tiroides”.

AFFANASSIEW (1877), apreció como en el pollo, el timo se desarrolla hacia el final del 5º ó 6º día de incubación en pleno espesor del tejido conectivo reticular branquial, situándose detrás y por fuera de los vasos, a modo de masas celulares indiferentes.

En la misma época, DAHMS interpretó el origen tímico a partir de una masa de aglomerados celulares que forman pequeños cuerpos redondeados que a su vez rodean una parte central más clara; en algunos casos, existe en los estadios más

precoces un canal que los pone en conexión con una invaginación de la membrana mucosa del tracto respiratorio.

VON KOLLIKER (1879) describe por primera vez las relaciones del timo con las bolsas branquiales: “se origina, como un órgano epitelial, de las hendiduras branquiales”. Histológicamente evidencia, en estadios más precoces del desarrollo la presencia de un canal central tapizado por capas de células epiteliales, que en dependencia al posterior desarrollo se transformarán gradualmente más pequeñas y menos diferenciadas, hasta perder su carácter epitelial; observa al mismo tiempo un crecimiento interno de vasos y tejido conectivo en la gruesa pared del órgano.

HIS (1880), observó áreas epiteliales en forma de anillos a nivel de las hendiduras faríngeas, que interpretó como esbozos iniciales del timo.

Posteriormente, STIEDA (1881), estudia el timo en embriones de mamíferos y demostró su origen a partir de las hendiduras branquiales, (probablemente tercera) como un tubo epitelial hueco, envuelto por tejido conectivo; entre ambas formaciones se desarrollaría tejido adenoide. Sin embargo, este autor no pudo demostrar la existencia de elementos epiteliales, aunque considero que los corpúsculos concéntricos y las grandes células podrían corresponder a restos del epitelio original.

WATNEY H (1882), refiere que: “ en el embrión humano el timo se localiza en el tórax y cuello, como una glándula doble; la parte superior de cada mitad consta de un folículo único, no diferenciado en corteza ni médula”. Más adelante, considera: “nosotros no aceptamos el origen epitelial del timo.

Pero quizá una de las aportaciones cruciales para el conocimiento preciso de su origen, llegaría poco tiempo después con los trabajos de BORN (1883) Para este autor, el esbozo tímico en el cerdo se deriva de la 3ª bolsa faríngea sin participación ectodérmica, criterio aceptado entre otros por MALL (1887), PRENANT (1894) y HIS (1901).

Sin embargo, no todos los investigadores estaban de acuerdo en que la bolsa era la única área o territorio de origen tímico; así, DOHRN (1884), en elasmobranquios, demuestra su desarrollo o, mejor, contribución a partir de todas las hendiduras branquiales.

FISCHELIS (1885), en embriones de cerdo, considera que surge a partir de las 3ª y 4ª bolsas faríngeas así como del tercer surco branquial. Basándose en minuciosas observaciones descubre por primera vez como se fusionan, proceso que condiciona la formación de un divertículo ventral, esbozo tímico. Formado por tanto, por la participación e integración en la línea media de la porción medio-ventral de cada hendidura.

KASTCHENKO (1887), en embriones de cerdo, observa como la mayor parte del esbozo tímico procede del epitelio de la 3ª bolsa visceral, aunque parte también lo hace del seno paracervical.

CAPOBIANCO (1892), interpreta a los corpúsculos que configuran el timo formados por células que han emigrado del epitelio faríngeo, por lo que la estructura linfática del recién nacido sería adquirida secundariamente por vía sanguínea.

BEARD (1894), en embriones de rana, observa su desarrollo a partir de las cuatro primeras bolsas branquiales, aunque la quinta bolsa aportaría un rudimentario contingente celular no diferenciado. Al integrar elementos procedentes del epiblasto e hipoblasto; por ello, los corpúsculos de Hassall tendrían un origen epiblastico mientras que el tejido linfóide lo sería del hipoblasto.

ROUD (1900), realiza un importante estudio sobre el origen y evolución del tiroides lateral y del timo en embriones de ratón, aunque es consciente de que algunas de sus conclusiones podrían ser severamente criticadas. Así: “la mayoría de los anatomistas parecen estar de acuerdo en que existen dos esbozos tímicos estrechamente unidos, uno hueco (la cola del timo), y otro macizo (cabeza del timo, nódulo tímico o glándula tímica). El esbozo principal es el esbozo hueco. Para la mayor parte de los autores, proviene de un divertículo ventral de la tercera bolsa endodérmica, sin embargo, MEURON y FISCHERIS admiten la posibilidad de una participación del ectodermo, y HIS, al principio de sus investigaciones, admite que tiene un origen puramente externo”.

En su trabajo sistematiza las formaciones epiteliales consideradas por otros autores como esbozos tímicos. Así descubre:

1. Un divertículo ventral (inferior) de la tercera hendidura branquial y procedente únicamente de la bolsa endodérmica.
2. Una masa epitelial maciza (cabeza del timo, nódulo tímico, glándula tímica), procedente de la parte dorsal de la tercera hendidura branquial.
3. Una vesícula ectodérmica, próxima al ganglio del vago.

4. Una vesícula ectodérmica, derivando del seno precervical.
5. La vesícula ectodérmica de Pierson.
6. Un cordón celular que une el timo al ectodermo del seno cervical.
7. El divertículo transitorio de la segunda bolsa.

ROUD sin embargo, admite no haber localizado en el ratón el esbozo más importante, el divertículo de la 3ª bolsa branquial.

En su trabajo este autor describe en un embrión de 5,5 mm, la existencia de una vesícula hueca comunicando con el exterior y colgando de la parte dorsal de la tercera bolsa. Asimismo, observa : “la existencia de una masa epitelial maciza situada craneal y dorsal a esta última, formada por un engrosamiento de la pared de la vesícula y del fondo de la tercera bolsa y que a modo de puente, pone en continuidad ectodermo y endodermo”. En base a sus observaciones las dos formaciones epiteliales representarían los esbozos tímicos, la vesícula lo sería de la cola del timo mientras que de la masa epitelial se originaría la cabeza.

Termina el trabajo con las siguientes conclusiones:

1. La tercera bolsa proporcionar un nódulo dorsal, al cual se agregarán elementos ectodérmicos. Este nódulo está adosado a la vesícula tímica, de la cual se separa posteriormente y forma una glándula branquial III o glándula tímica independiente.

2. El timo tiene un origen exclusivamente ectodérmico. Aparece como un engrosamiento del ectodermo del cuarto arco branquial. Este engrosamiento se invagina en una foseta que pronto se transforma en una vesícula cerrada colgando de la tercera bolsa y simulando un divertículo.

“De todas estas conclusiones, la relativa al origen exclusivamente ectodérmico del timo sería la más difícilmente admitida por los anatomistas. Es ésta la que hemos buscado con el máximo cuidado”.

Posteriormente HARMAN (1901), describe en dos recién nacidos la asociación de timo cervical y timo accesorio. Para este autor, la 3ª y 4ª bolsas faríngeas participan en la formación del timo en la oveja y sugiere que en el hombre, el timo accesorio podría derivar de la 4ª bolsa faríngea.

Otros investigadores, por el contrario, no admiten estas hipótesis. MERVIN. T. SUDLER (1902), realiza un minucioso estudio de los derivados faríngeos en reconstrucciones en cera de nueve embriones humanos de edades comprendidas entre las dos semanas, 2,1 mm, y siete semanas, 20 mm. Así: “en un embrión de alrededor de cuatro semanas y media, el timo ha perdido completamente su conexión con la faringe, y su luz original se cierra, quedando abierta en forma de media luna, lo cual es bastante característico y ayuda a diferenciar la glándula en este estadio. Presenta una masa curva y alargada. La extremidad más baja y pequeña camina paralela al esbozo del tiroides hasta que se dobla abruptamente y cruza la línea media. Sin embargo, ninguna de las dos estructuras entran en contacto en ningún punto. En el embrión de alrededor de cinco semanas y media, el esbozo tímico está en una posición más inferior y la división en distintas áreas y zonas ha desaparecido. En el embrión de seis semanas, está todavía más bajo, de tal forma que el esbozo tiroideo está situado al mismo nivel que la cabeza del timo. En el

embrión de siete semanas, el esbozo tímico se encuentra relativamente más bajo; está en contacto con el esbozo del tiroides a lo largo de la mitad de su cara superior, y la otra extremidad está libre. En esta mitad libre más baja, los dos esbozos se aproximan entre sí y se encuentran en la línea media donde los extremos son ligeramente más gruesos y están inclinados ventralmente. Aparentemente este es el comienzo del plegamiento del esbozo tímico encontrado en el órgano adulto. En este modelo, el esbozo tímico derecho asciende algo más que el izquierdo”.

El autor llega a la conclusión de que: “... en el hombre el esbozo del timo surge únicamente del endodermo de la tercera bolsa branquial y no presenta ningún origen en la cuarta bolsa branquial”. Para él, la cuarta bolsa branquial dará origen en su extremo a los esbozos laterales del tiroides. Así, concluye el trabajo describiendo en un embrión de 13 mm. de longitud: “ La tercera bolsa visceral ha desaparecido como tal y la cuarta se prolonga como un tubo hueco con dos protuberancias en su extremo caudal, que pueden ser descritas más tarde como esbozos laterales del tiroides”.

BELL (1906), realiza un detallado estudio sobre el desarrollo del timo en embriones de cerdo, utilizando especímenes de longitud comprendida entre los 8 mm y 30 cm. y observa que: “... aunque no ha estudiado un suficientemente número de especímenes, cree que el ectodermo no toma parte en la formación del esbozo tímico”. Sitúa el origen del timo en la tercera y cuarta bolsas, aunque termina diciendo: “El timo del cerdo es un derivado, enteramente, del endodermo de la tercera bolsa branquial”.

FOX (1908), en un trabajo sobre las bolsas faríngeas y sus derivados en mamíferos, se muestra partidario del origen a partir de la 3ª bolsa faríngea, si bien el es defensor de la idea de considerar un origen doble, endo-ectodérmico. Así, está de acuerdo

con KASTSCHENKO al considerar que la mayor parte del timo sería de origen endodérmico y sólo la porción dorsal, el timo superficialis de Kastschenko, tendría origen ectodérmico. Por otra parte, este autor, no cree que el timo superficialis tenga una importancia suficiente como para considerarlo como un elemento constituyente del timo.

THING.F.W. (1914), en embriones humanos observa el esbozo tímico originado de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, derivando de esta última además, el último cuerpo branquial.

Posteriormente KINGSBURY (1915), en su artículo: “El desarrollo de la faringe humana”, se muestra claro partidario del origen único a partir del endodermo faríngeo de la tercera bolsa branquial. Para este autor, el labio ventral de la cuarta bolsa faríngea no es homologable al homónimo de la tercera. No admite, por tanto, su participación en la génesis tímica.

Por esta misma época BADERTSCHER (1915), en su trabajo sobre “El desarrollo del timo en el cerdo”, realiza un estudio sobre la morfogénesis en embriones de cerdo de longitudes comprendidas entre los 3 a 280 mm. y de 1 día post-parto. Descubre como en el cerdo tiene un origen mixto, endo-ectodérmico, debido a la íntima relación que existe entre la hendidura cervical y la tercera bolsa faríngea. De este estudio obtiene las siguientes conclusiones:

1. El timo del cerdo tiene un origen endodérmico.
2. El timo superficial tiene un origen puramente ectodérmico.
3. La cabeza del timo sería de origen mixto ecto-endodérmico.

4. Los cordones intermedio y cervico-torácico, y los segmentos medio-cervical y torácico derivan del divertículo epitelial de la 3ª bolsa faríngea y tienen un origen puramente endodérmico.

JOHNSON, C.E.(1918), estudia los derivados branquiales en aves y llega a la conclusión que se origina en la tercera y cuarta bolsa faríngea, aunque la mayor parte procedería de la tercera bolsa.

GERARD, P. (1928), en su trabajo sobre la continuidad tisular entre timo y paratiroides en embriones humanos, señala que uno de los puntos más conflictivos es la existencia o no de continuidad tisular entre los órganos derivados del epitelio de las bolsas branquiales. Al igual que otros autores, opina que las áreas de confluencia que se establecen entre órganos vecinos es secundaria y termina después del nacimiento. Sin embargo admite que aún en el adulto, las células del tiroides y paratiroides no poseen potencialidad determinada, y por lo que pueden en un momento dado, transformarse en timo. Analiza un lóbulo tiroideo extirpado quirúrgicamente a una mujer adulta, portadora de enfermedad de Basedow y observa incluida una paratiroides; en los cortes histológicos aprecia junto a paratiroides, una formación que posee idéntica estructuración a timo, e incluso islotes de paratiroides incluidos en esta formación tímica. Por ello, considera: “ ... Asistimos así a una puesta en continuidad secundaria entre timo (probablemente timo IV) y paratiroides, la transformación de los derivados epiteliales de las bolsas branquiales entre sí”.

HARRISON Y DENNING (1929), estudiando el desarrollo de la región faríngea en reptiles llegan a la conclusión de que el origen tímico estaría a nivel de la IV y V bolsa.

HARRISON y MOHN (1932), estudian los procesos morfogénicos de la faringe en embriones de caballo, en especímenes comprendidos entre 13 y 18 mm. Descubren como ninguna de las cuatro bolsas faríngeas comunica con el ectodermo de superficie por lo que consideran que la parte ventral de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas darían origen al timo. En el estadio de 18 mm., el timo aparece muy irregular y su extremidad inferior estaría situada en cavidad torácica; los lóbulos derecho e izquierdo no se fusionan y mantendrían una posición muy similar a la del momento del nacimiento.

WELLER (1933), en su trabajo sobre el desarrollo de las glándulas tiroides, paratiroides y timo en el hombre, se muestra partidario del origen del esbozo tímico de la tercera bolsa branquial. Para este autor, el primordio tímico, cuya procedencia es de la tercera bolsa faríngea, crece únicamente a partir de la porción ventral de la bolsa; su esbozo se observa por primera vez en embriones de 10 somitos. Rápidamente esta evaginación endodérmica laríngea, establece un contacto con el ectodermo situado posterior al primer arco aórtico. Interpreta al igual que con el componente tiroideo medio, que la proliferación es el primer factor en el proceso diferenciativo glandular, dispositivo que en embriones de 4 mm. muestra dos hechos característicos:

1. Pérdida de contacto entre endodermo y ectodermo, debido a la elongación, crecimiento y separación del esbozo, por lo que considera que los corpúsculos de Hassall, nódulos formados por epitelio escamoso, no se originan en esta área de contacto, ya que si así fuera, difícil sería interpretar su localización en la porción medular de la glándula.

2. Establecimiento de una amplia red vascular periglandular, que alcanza su mayor diferenciación y desarrollo a la vez que el cuarto arco aórtico retrograda y el tercero alcanza su máximo desarrollo.

WELLER describe en un embrión de 14,5 mm. la pérdida de unión de la estructura tímica con la faringe; sin embargo observa un claro contacto entre timo y tiroides que lo considera como: “expresión del movimiento hacia la línea media a la vez su localización caudal al origen del timo de arterias subclavias y carótidas, es dependiente a un rápido crecimiento y maduración”. En un embrión de 23 mm. observa como los esbozos se sitúan próximos a la línea media y casi en contacto por sus porciones craneales, mientras que las inferiores contactan prácticamente con el borde superior del arco aórtico. En este estadio, los dos esbozos aún no están fusionados, en contraste con la glándula tiroides, disponiéndose entre ambos una estrecha banda de tejido conectivo.

WINIWARTER (1935), realiza un exhaustivo trabajo, en embriones de gatos, sobre los derivados branquiales, y así para él: “... los terceros y cuartos surcos branquiales originan normalmente una paratiroides y el timo”. Estudia embriones de cobaya y observa como en ocasiones, porciones de la segunda bolsa pueden unirse a derivados de la tercera e integrarse en el esbozo tímico. Considera por tanto que en dependencia a su origen, timo y paratiroides están al principio unidos, pero pronto las dos formaciones se separan; el timo III prolifera hacia la futura cavidad torácica. En especímenes de cobaya, al igual que en embriones de gato, el seno cervical participa en la evolución de los derivados branquiales, formando frecuentemente parte del timo y a veces de la paratiroides. Por ello, interpreta que el timo posee un origen múltiple: bolsas branquiales y seno cervical, como áreas de origen principal más contribuciones celulares de tiroides, paratiroides y último cuerpo branquial.

En sus observaciones sistematiza y delimita los diversos esbozos, ya que las bolsas branquiales III y IV se transforman de forma simétrica: esbozo dorsal- paratiroides; esbozo ventral- timo, con la sola diferencia que en la bolsa IV- timo IV- se continúa hacia abajo con la V, es decir, con el último cuerpo branquial, formación ésta que se integra en el período embrionario: "... contacto o fusión que no puede ser cuestionado en los estadios iniciales".

KINGSBURY.B F (1936), en estudio realizado en embriones de óvidos describe su origen a partir del epitelio faríngeo: "... su esbozo sería una porción evaginada del endodermo, morfológicamente constituyente de la tercera bolsa faríngea". Desde este área de origen, el esbozo emigraría caudalmente, llegando hasta pericardio. El trabajo hace especial referencia al timo IV y señala como en 50 fetos de terneros encontró aislado e independiente al timo IV en 19 especímenes; concluye interpretando al timo IV, en mamíferos, como variable en su aparición y desarrollo, por lo que:

- Comparado con el timo III, su origen no solo es más tardío, si no variable en presencia y desarrollo.
- No encuentra hecho morfológico que apoye la hipótesis del divertículo ventral de la cuarta bolsa faríngea, como esbozo del timo IV.

En un estudio realizado en embriones y fetos de perros, GODWIN (1937 y 1939), observa que la IV bolsa es el origen más probable de la porción epitelial del timo IV, ya que en ocasiones la evaginación procedente de la IV bolsa persiste como parte del complejo IV, mientras que en la mayoría de los casos, es absorbida rápidamente en las paredes del complejo glandular perdiendo su identidad

topográfica. Para este autor, “no existen criterios morfo-estructurales que indiquen que tiroides, paratiroides o material últimobranquial sufran transformación tímica”.

Uno de los trabajos más importantes sobre la morfogénesis e histogénesis del timo humano fue debido a NORRIS (1938), quién realiza un minucioso estudio, basándose en su forma, estructura y posición, dividiéndolo en seis diferentes estadios:

1. Estadio Preesbozo
2. Estadio Primitivo Precoz o de Esbozo
3. Estadio de Complejo Branquial
4. Estadio de Fusión
5. Estadio de Lobulación
6. Estadio de Forma Definitiva

El Estadio de preesbozo comprende embriones de 4 a 9 mm de longitud, y según el autor: “... podría ser definido como ese período del desarrollo embrionario entre el tiempo de la formación de la faringe embrionaria y la aparición reconocible más temprana del esbozo paratiroideo”, período en el que la tercera bolsa comienza a formarse.

Según NORRIS, el resto de la tercera bolsa se puede reconocer, por exclusión, como el esbozo del timo endodérmico. Durante este período de preesbozo, la tercera bolsa endodérmica, que al principio tiene forma de tubo evaginado lateralmente desde la faringe embrionaria, se pone en contacto con el ectodermo del surco branquial, y creciendo en dirección ventral y caudal. Este contacto entre ectodermo y endodermo lo describe NORRIS: “En su extremidad lateral, la pared de la tercera bolsa toma contacto con el ectodermo del tercer surco branquial, en el

área donde se forma la membrana branquial, este contacto con el ectodermo es escaso en dirección dorsoventral, pero al final del estadio preesbozo el contacto se extiende a lo largo de todo el borde lateral de la bolsa en dirección craneo-caudal”.

El Estadio de esbozo esta comprendido en embriones de 9 a 12 mm. de longitud y es considerado como: “... un período breve que comienza con la primera aparición de tejido paratiroideo y termina con la división del ductus faringo-branquial y tronco del sinus cervical, formación ésta que se localiza justo posterior a las estructuras endodérmicas. Seno cervical y timo endodérmico están ampliamente unidos en sus extremos cefálicos”.

El estadio de complejo branquial, incluye embriones de 12 a 19 mm de longitud, y puede ser definido como: “... el período en el que los derivados de la tercera bolsa pierden sus conexiones ectodérmicas y faríngeas y se separan entre sí, adquiriendo sus posiciones definitivas. El timo endodérmico crece rápidamente en dirección caudal y forma un cuerpo columnar elongado, al contrario que el seno cervical que lo hace más lentamente adoptando forma columnar, más corta y va gradualmente aproximándose y contactando con la superficie dorsal del timo endodérmico.

El estadio de fusión lo observa en embriones de 20 a 30 mm. y para NORRIS representaría el estadio en el que, aunque el seno cervical desde su formación ha estado parcialmente unido al timo endodérmico, la fusión de estas dos estructuras progresa rápidamente hasta su unión definitiva. Según el autor: “...gradualmente toda la masa del seno cervical se une con el cuerpo del timo endodérmico por lo que no es posible ya reconocerlo como un cuerpo o estructura separadas. Por la rápida proliferación de las células del seno cervical, la luz del seno desaparece a la vez que elementos celulares emigran y casi cubren, completamente, la superficie del

cordón tímico endodérmico. Este proceso da por resultado la aparición de la corteza tímica”.

El estadio de lobulación comprende embriones de 30 mm. hasta el final del período fetal y según el autor: “...de las células corticales comienzan a emerger finos septos superficiales aparentemente antes que las células corticales hayan alcanzado el extremo inferior del cordón tímico endodérmico. Dichos septos se hacen profundos y por crecimiento continuo se transforman en los definitivos lóbulos glandulares”.

En el estadio de forma definitiva, los esbozos laterales descienden hacia el interior del tórax donde contactan íntimamente, aunque nunca llegan a fusionarse completamente. Típicamente la porción inferior o torácica de la glándula es ancha y algo aplanada, mientras que de la porción superior se delimitan dos procesos columnares, cuernos tímicos, que se extienden hacia la parte inferior del cuello hasta puntos muy cercanos a los polos inferiores del tiroides.

NORRIS concluye su trabajo diciendo que:

- “El timo humano deriva de la tercera faríngea”
- “El timo humano es una estructura endo-ectodérmica”.
- “El seno cervical es el esbozo de la primitiva corteza tímica y origen de los corpúsculos de Hassall”.

KINGSBURY.B.F (1939), en un trabajo sobre tiroides lateral, en el hombre, se muestra partidario de la existencia inconstante del timo IV.

Este mismo autor, en 1940, realiza un estudio sobre los derivados faríngeos en la zarigüeya, señalando que poseen una 4ª bolsa faríngea grande y que se transformaría en tejido tímico. Descubre la posición torácica del timo III y IV, derivados de las bolsas faríngeas III y IV; el timo III sería más caudal y lateral. La posición y relaciones del timo torácico estarían determinadas por los cambios que acompañan al descenso cardíaco, criterio en el que justificó los timos accesorios derivados de la 3ª bolsa faríngea.

GODWIN, M.C (1940), estudia el desarrollo del complejo IV en embriones de cerdo, y describe el origen del esbozo tímico de la cuarta bolsa; asimismo, el último cuerpo branquial descendería en solitario y se fusionaría con el tiroides, por lo que no cree su transformación en tejido tímico.

En esta misma época, HARLAND estudia el desarrollo del timo en la rata, interpretándolo derivado del divertículo ventral de la III bolsa y por tanto puramente endodérmico.

VAN DYKE (1941), realiza un estudio exhaustivo sobre el origen del timo IV en el hombre, y considera que: “aunque es cierto que existe evidencia morfológica para el desarrollo de un timo IV en el embrión humano en forma de “divertículo ventral”, debe entenderse que éste llamado esbozo del timo IV, pierde su identidad como tal en un estadio temprano del desarrollo, (antes del Estadio de 8,3 mm.) y llega a ser indistinguible del cuerpo”.

Llega así a una serie de conclusiones, entre las que destacan:

1. “El timo IV es observado frecuentemente en embriones humanos, 42% de los especímenes examinados; su desarrollo es característicamente tardío,

normalmente su estructura es atípica, variable en tamaño y abundantemente vascularizado”.

2. "El timo IV está adyacente o en continuidad, con la paratiroides IV y glándula tiroides en lo que sugiere una dependencia o integración con el último cuerpo branquial”.
3. “El epitelio de la cuarta bolsa es considerado como el origen más probable del timo IV”.

Al igual que VAN DYKE otros autores se mostraron partidarios de la participación, en mayor o menor forma, de la 4ª bolsa faríngea. Así, KLAPPER (1946), en su trabajo sobre el desarrollo de la faringe en el cobaya, refiere que: “mientras el endodermo de la tercera bolsa faríngea sería el principal origen del citoretículo tímico en la mayoría de los animales, la posibilidad de una masa tímica diferenciada de la 4ª bolsa faríngea fue factible, tal y como descubrieran HERRMAN y VERDUN (1899)”.

El autor utiliza para su estudio sesenta y seis embriones de tamaños comprendidos entre los 2 y los 75 mm. Realiza una descripción minuciosa de las bolsas faríngeas y del último cuerpo branquial y no así del timo IV del que dice: “solo escasas evidencias de un timo IV fueron observadas en las series de embriones estudiados”, por lo que: “el timo IV no aparece en los estadios embrionarios precoces”. Sin embargo, las cuatro bolsas y el cuerpo último branquial están presentes en embriones de 5 mm.; en embriones de 9 mm descubre la primera aparición del esbozo de la paratiroides III como un engrosamiento entre el endodermo de la III bolsa y el conducto faringo-branquial. Asimismo observa una amplia unión entre pared lateral de la bolsa y ectodermo de la 3ª hendidura, al contrario que en el resto de mamíferos por él estudiados donde ectodermo y endodermo están en contacto en sólo un área limitada y que: “... presumiblemente esta gran área fusionada es uno

de los factores responsables de la retención de toda la III bolsa en la región cervical en el cobaya”. Esta unión va a continuar en embriones de 12 mm; en el embrión de 14 mm.: “la pared lateral del timo mantiene su estrecha conexión con la vesícula cervical”. Aparece en estos estadios una gradual transición entre dos tipos celulares, células columnares de la vesícula en su parte lateral y células de la pared medial muy similares a las células del endotimo; por esto, para KLAPPER: “parecería lógico asumir que las células en contacto con las células de origen endodérmico formarían parte del citoretículo del timo”.

En embriones de mayor tamaño, 25 mm., describe la situación extremadamente superficial del timo, en relación a la aparición de la musculatura del cuello, ya que sólo el músculo esternohioideo se dispondrá profundo al timo mientras que platisma, esternomastoideo y mesénquima lo hacen superficiales; simultáneamente la paratiroides III se ha aislado de la porción tímica de la III bolsa. En el embrión de 35 mm. se aprecian ya características adultas, por lo que en fetos de 75 mm. timo derecho e izquierdo se unen en la línea media. Para este autor: “en la mayoría de los mamíferos, la porción mas caudal (ventral) de la III bolsa, se ensancha y persiste como esbozo epitelial del timo; esto hace que sea habitual el señalar a la III bolsa como origen del timo”. Sin embargo admite que la capacidad de formación tímica no debe estar limitada únicamente a esta región, como se aprecia por el desarrollo del timo en diversos mamíferos. Más adelante afirma que: “... el ectodermo de la vesícula cervical origina el citoretículo de la parte más cervical del timo, con lo que la contribución ectodérmica en el timo definitivo es pequeña”.

Entre las conclusiones, con las que el autor termina su trabajo, se pueden destacar:

1. “La vesícula cervical mantiene su contacto con la III bolsa y, de desarrollo lento, al ser infiltrada por linfocitos se transforma en típico material tímico”.

2. “La mayor porción del primordio tímico es endodérmica y esta derivado de la porción lateral de la III bolsa. Sólo la extremidad del lóbulo cefálico es de origen ectodérmico”.

GARRET, F (1948), en un estudio sobre las vesículas cervicales refiere que la IV vesícula cervical mantiene importante asociación con el complejo paratiroides III-timo. Señala que el sinus cervical, en el Estadio de 11 mm., se reduce a una delgada bolsa, la cual gradualmente se oblitera por fusión de sus paredes. Y añade: “Estos acontecimientos dejan a la IV vesícula profundamente enterrada pero en íntima asociación con la extremidad de la III bolsa, la cual esta siendo ahora constreñida por el resto de la bolsa y muestra una clara transformación de sus paredes hacia tejido paratiroideo y tímico”. De igual forma dice: “La relación más característica de las vesículas no sería con las bolsas sino con los nervios. Así la II vesícula se relacionaría con el nervio glosofaríngeo y la IV vesícula con el nervio vago”. Termina haciendo referencia a que en el Estadio de 12 a 20 mm. la IV vesícula desaparece y no ha encontrado indicios de contribución de las células de la IV vesícula para el timo.

PATTEN B (1962) refiere que: “en los mamíferos, el tejido del timo puede originarse de la tercera o cuarta bolsa faríngea o de ambas. Por dicho motivo se les designa a estos esbozos como timo III y timo IV. El timo III es el esbozo más importante. El timo IV puede faltar por completo, siendo en el hombre inconstante y poco importante”. Más adelante el autor continúa diciendo: “los esbozos del timo aparecen en el hombre a finales de la sexta semana, como evaginaciones ventrales de las terceras bolsas faríngeas. Nacen en muy íntima asociación con la placa branquial, y muchos observadores creen que para la formación de su masa celular primordial contribuyen tanto el ectodermo del piso del surco branquial como el endodermo de la bolsa faríngea. Durante la séptima semana, los esbozos se alargan

manteniendo su conexión con la bolsa faríngea y asociados a la paratiroides III. A mediados de la octava semana, todos los derivados faríngeos se han desplazado hacia abajo en el cuello. Los extremos distales de los esbozos tímicos contactan entre sí y se desplazan por debajo del esternón hacia el mediastino donde contactan con el pericardio”. El autor termina su trabajo diciendo que: “la fusión de los esbozos derecho e izquierdo del timo, en general, no pasa de ser superficial, de manera que el órgano nunca pierde por completo su carácter par original”.

SALINAS (1966), en un trabajo sobre la contribución al desarrollo embriológico y significado funcional del timo señala que: “... sus resultados no confirman la participación del epitelio del seno cervical (ectodérmico), que revestiría exteriormente la zona cortical, como lo señala NORRIS (1938) en embriones humanos”.

MOORE Y OWEN (1967), son partidarios del origen del timo a partir fundamentalmente de la tercera bolsa, pero no descartan, sin embargo, la posible participación de la cuarta bolsa. Para estos autores la discrepancia más importante surge en el origen de las células linfoides (timocitos).

BODEMAR (1972), refiere que el timo se diferencia a partir de la porción dorsal de la tercera y cuarta bolsa visceral y que una parte del timo se puede originar de células ectodérmicas de los surcos viscerales.

Para HAMILTON y MOSSMAN (1975): “La tercera bolsa surge de las paredes faríngeas en el estadio de 10 somitos (23° día) tomando pronto contacto con la tercera hendidura ectodérmica. El contacto con el ectodermo se pierde pronto, emigrando la bolsa en dirección ventro-caudo-medial”. Más adelante señalan que: En embriones de 8-10 mm (35-37 días), la bolsa tiene paredes engrosadas con una

porción dilatada dorso-craneal, unida a la faringe por el conducto faringo-branquial III. La porción antero-lateral comienza a diferenciarse en paratiroides III, el resto origina la mitad correspondiente del timo. A los 40 días, el conducto faringobranquial III se hace sólido y pronto se rompe (embrión de 13 mm.), liberando la tercera bolsa de la pared faríngea; esta liberación se acompaña de un intenso crecimiento de la bolsa y de un engrosamiento de sus paredes con desaparición de su luz. En embriones de mayor tamaño refieren que: “La paratiroides III, en embriones de 20 mm., se separa de la tercera bolsa, y una vez producida la separación, el rudimento tímico posee una porción craneal delgada y otra caudal ancha. La primera se transforma en segmento cervical de la porción correspondiente del timo, mientras que la caudal se sitúa en la porción superior de la cavidad torácica en desarrollo, donde se fusiona con la homóloga. Al principio el timo se sitúa ventral a la cavidad pericárdica, y al descender ésta junto al corazón, el timo se sitúa ventralmente”. Ya desde un punto de vista puramente topográfico, señalan que: “... al final del período fetal, el timo es una glándula irregularmente lobulada, situada en la parte superior del mediastino, sobre el pericardio, y presenta dos pequeños procesos que se extienden dentro del cuello”.

Con respecto a la cuarta bolsa, continúan diciendo que: “... en embriones de 8 mm., su porción posterior se diferencia en paratiroides IV, mientras que la porción ventral posee un destino aún no definitivamente aclarado. Y en embriones de 14 mm la cuarta bolsa se fusiona al polo posterior de la glándula tiroides”.

LE LIEVRE y LE DOUARIN (1975), en un trabajo sobre derivados mesenquimales de la cresta neural realizado en embriones de perdiz y pollo, refieren que el mesectodermo participa en la formación de las glándulas asociadas con la lengua y con la faringe, como son la glándula lingual, el timo, tiroides y paratiroides, dando su componente mesenquimal.

BRITA VON GAUDECKER (1980), realiza unos detallados estudios por medio de microscopía óptica y electrónica, tratando de investigar la diferenciación ontogenética del timo humano, para clarificar la morfogénesis y la complicada microecología del tejido tímico. De esta forma hace un estudio en 50 embriones, señalando que: "... a la 8ª semana de gestación, el primordio del timo contiene casi exclusivamente células epiteliales no diferenciadas".

Más adelante refiere el autor que: "en los vertebrados, el primordio tímico es el primer tejido linfoide en aparecer ontogenéticamente por proliferación de células epiteliales del intestino de las bolsas faríngeas endodérmicas". Y citando a BARGMAN señala: "En el embrión humano el timo se desarrolla desde la tercera y probablemente también de la cuarta bolsa faríngea".

CORDIER, 1980, aporta un importante estudio sobre el desarrollo del timo, paratiroides y cuerpos últimobranquiales en el ratón NMRI y Nude, señalando que: "el timo deriva de la tercera bolsa faríngea y del tercer arco branquial ectodérmico. La vesícula cervical se forma no sólo por el cierre del seno cervical sino también por una invaginación del segmento dorsal del ectodermo situado entre el III y IV arcos branquiales. Esta vesícula contribuye también a la formación del timo".

A continuación refiere que el timo tendría un origen mixto, y que estaría compuesto de una región central endodérmica y una región periférica ectodérmica. Asimismo señala que: "la cuarta bolsa faríngea endodérmica da lugar al cuerpo últimobranquial que posteriormente queda incorporado completamente al tiroides". Prosigue diciendo que la importancia del ectodermo en el desarrollo del timo ya ha sido demostrada en el embrión de pollo, de tal forma que si se extirpa el ectodermo de los arcos III y IV, el endodermo es sólo capaz de producir un timo rudimentario,

mientras que las paratiroides y el cuerpo últimobranquial se desarrollan normalmente. Concluye el trabajo afirmando que: "... utilizando modelos tridimensionales se ha demostrado que el timo tiene un origen mixto y que la contribución del ectodermo es mucho mayor que lo que generalmente se acepta".

Referente a la estructura vascular del timo humano en la etapa perinatal, han sido numerosos los investigadores que han estudiado detenidamente este aspecto, destacando el trabajo realizado por BLANC y KORITKE (1970) en prematuros de 6 a 8 meses y en recién nacidos a término.

Así es admitido de forma unánime que existen tres redes vasculares, que son:

1. La red arterial, la cual estaría de forma íntimamente relacionada con la lobulación del timo, como ha sido visto por PIGACHE, 1910; ODINET, 1934; MONROY, 1941; ACOSTA FERREIRA, 1949. De esta forma las arterias lobulares originan las arterias interlobulillares que penetran en el interior del cordón medular común, ramificándose en arterias lobulillares que se dirigen hacia el hilio lobulillar. De las arterias lobulillares y de sus ramas terminales nacen las ramas medulares y las ramas corticales.

Las ramas medulares al unirse forman una red poco densa dejando aparecer zonas avasculares. Estas ramas medulares son delgadas y nacen todas a lo largo del eje lobulillar. Algunas alcanzan, en su trayecto longitudinal axial la zona medular apical más allá de la cual las arteriolas se transforman en una red capilar cortical (YAMADA y OSAKA, 1954).

Esta red arterial medular se continúa con la red cortical, la cual se separa del círculo perimedular y se dirige hacia la zona cortical. Las ramas que penetran en esta zona tienen una dirección radial perpendicular al círculo perimedular. Después de un corto trayecto rectilíneo, se bifurcan en arteriolas las cuales se

separan en capilares radiados, y de esta forma la arborización vascular toma el aspecto en “candelabro”, descrito por MONROY (1941). La forma de terminación de esta red es variable; así, se pueden ramificar en capilares y formar la división en candelabro, o bien, formar, por un trayecto recurrente intracortical, un bucle anastomótico con un ramo recurrente vecino, de donde sale los capilares.

2. La red capilar, particularmente reducida en la zona medular de donde proceden las ramas infundibulares, constituye en cambio, una red densa a nivel de la zona cortical, la cual ocupa, sobre todo, la mitad periférica donde forma la red capilar perilobulillar descrita por MONROY (1941). Esta red capilar de la zona cortical se caracteriza por la presencia de capilares radiados y capilares recurrentes. Estos capilares terminan de forma distinta en el sistema venoso; así, los capilares recurrentes, más o menos profundos en el interior de la cortical, confluyen en una vénula cortical, ya descrito por MONROY (1941) y ACOSTA FERREIRA (1949); los capilares radiados abocarían directamente en una vénula perilobular.
3. La red venosa, al recibir al sistema capilar, formaría dos sistemas venosos, uno parilobular y otro centrolobular. Tanto el sistema venos perilobular, confluyendo en venas perilobulares, denominados vasos marginales por CORTIVO (1931) y MONROY (1941), como el sistema venoso centrolobular, descrito como sistema venoso centrípeto por ACOSTA FERREIRA (1949), se unirían formando las venas lobulares.

GHALI (1980), en su trabajo sobre 34 fetos humanos realiza una buena descripción anatómica sobre la inervación y vasculatura intrínseca del timo humano tanto en la etapa pre como postnatal. Así el autor hace referencia a las numerosas conexiones tiro-tímicas en la etapa prenatal, así como que en la 10ª y 11ª semana se produce la primera aparición de vascularización y la invasión nerviosa de la cápsula, respectivamente.

Con respecto al aporte arterial y drenaje venoso refiere que: “ocho timos prenatales de los catorce, recibían su aporte arterial exclusivamente de la arteria torácica interna, mientras los otros seis tenía ramas adicionales desde la arteria tiroidea inferior”. En cuanto a los timos postnatales: “... catorce timos de los diecisiete postnatales, recibían su aporte arterial solo desde la arteria torácica interna”.

Continúa diciendo que: “El drenaje venoso de los timos tanto pre como postnatales fue, en todos los casos, hacia la vena braquiocefálica izquierda y torácica interna. Además, las extensiones cervicales de los lóbulos tímicos en 8 de los 14 timos prenatales y en 5 de los 17 postnatales, drenaron hacia las venas tiroideas inferiores”. Mas adelante añade que: “... la posible existencia de una circulación tiro-tímica, estaba basada en los casos en los cuales las venas tiroideas inferiores penetraban en la glándula tímica”.

En cuanto a la inervación, y concluyendo el trabajo, dice lo siguiente: “la glándula se hace altamente vascular y ricamente inervada con nervios parenquimatosos y perivasculares en la última etapa prenatal y primera postnatal.

SANZ CASADO (1983), en su tesis doctoral sobre la morfogenesis tiroidea señala que la porción ventral de las cuartas bolsas faríngeas no se incorporarían al timo como timo IV, sino que formarían parte de la glándula tiroides como tiroides laterales.

BARRANCO (1984), asimismo en su tesis doctoral, entre otras conclusiones, dice: “el timo es el derivado único y exclusivo de las terceras bolsas faríngeas entoblásticas”, criterio contrario por tanto a la teoría por la que del labio dorsal de las terceras bolsas faríngeas entoblásticas terceras se originen las glándulas

paratiroides inferiores. Más adelante, el autor, refiriéndose a la participación del ectodermo, se expresa de la siguiente forma: "... al estar separado el esbozo tímico en todo momento del surco branquial III, por la correspondiente membrana intermedia faringo-branquial, no es posible la participación directa de este ectodermo en la construcción de la glándula tímica", aunque cree que sería más probable la participación ectodérmica en forma de neuroblastomas emigrados de la cresta neural hasta el esbozo tímico. Asimismo añade que no existe un timo IV, ni siquiera un timo IV rudimentario, apoyándose en los trabajos de SANZ CASADO (1983) y GARCÍA (1984), y que lo que se creía esbozo del timo IV, derivado del labio ventral de la IV bolsa faríngea, sería el esbozo del tiroides lateral.

Esta misma teoría es también defendida por DELGADO CASTILLO, M. (1986), que en su Tesis Doctoral sobre Histogénesis Tímica Humana refiere que: "se confirma el origen único de la estructura tímica humana a expensas exclusivamente de las terceras bolsas faríngeas. En consecuencia, el componente celular del primordio tímico es de origen endodérmico, descartando por tanto la participación ectodérmica en la estructura tímica humana".

La bibliografía consultada, de esta forma, nos proporciona datos contradictorios sobre el origen y evolución del timo durante los períodos embrionarios y fetal.

Para un grupo de autores, el timo posee un origen exclusivo a partir del endodermo faríngeo, bien de la tercera bolsa, bien de la tercera y cuarta bolsa faríngea. Para otros, su procedencia es exclusivamente ectodérmica, mientras que otro grupo de investigadores no menos numeroso, consideran que su origen es ecto-endodérmico.

Este contraste de criterios unido al reciente interés adquirido por la inmunología, ha motivado nuestra inquietud al estudio del desarrollo del timo humano. Para ello

hemos contado con el valioso material aportado por la embrioteca del Instituto de Embriología, Prof. Jiménez Collado, de la Universidad Complutense.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo de investigación, base de Tesis Doctoral, se han utilizado 30 embriones humanos procedentes de embarazos ectópicos e histerectomías de los que seleccionamos y protocolizamos 18. Los especímenes pertenecen en su totalidad a la embrioteca del Instituto de Embriología de la Universidad Complutense de Madrid, Prof. Jiménez Collado.

Los embriones fueron procesados siguiendo las técnicas habituales del laboratorio; fijación en formol neutro al 10% durante 24 horas; seguidamente se deshidrataron con etanol de concentración creciente y fueron aclarados con benzoato de metilo y benzol. Posteriormente, fueron incluidos en parafina P. F. de 58 a 60 grados y se cortaron los bloques en series transversales, frontales y sagitales con un grosor que oscila entre 8 y 10 micras.

La tinción empleada fue fundamentalmente la hematoxilina de HARRIS - eosina, habiéndose utilizado también en algunos de los especímenes las técnicas de BIELCHOWSKY, AZAN y VAN GIENSA.

Hemos realizado mediante microscopía óptica convencional un estudio seriado, plano a plano, de los cortes correspondientes a la región cervical y torácica de cada espécimen, centrándonos fundamentalmente en la evolución de los esbozos tímicos.

En la tabla 1 anexa recogemos las características más relevantes de los embriones protocolizados.

MORFOGÉNESIS GLANDULAR TÍMICA

SPECIMEN	LONGITUD V-C	EDAD	ESTADIO DE O'RAHILLY	TINCIÓN	DIRECCIÓN DE CORTE
----------	--------------	------	----------------------	---------	--------------------

C.E.	3,5 mm	27 días	12	H.E.	Transversal
OY-4	6 mm	30 días	14	H.E.	Transversal
PT-11	8 mm	33 días	15	H.E.	Transversal
G.H.	10 mm	37 días	16	Bielchowsky	Frontal
MTE	13 mm	43 días	17	H.E.	Transversal
CIV-1	18 mm	50 días	19	H.E. y Azán	Transversal
CAS	20 mm	51 días	20	H.E.	Frontal
GV-7	22 mm	53 días	21	H.E.	Sagital
PT-10	26 mm	54 días	22	Bielchowsky	Transversal
GI-4	26,5 mm	54 días	22	H.E.	Transversal
BR-4	28 mm	57 días	23	H.E.	Transversal
OY-4	38 mm	9 semanas	—	H.E.	Sagital
Faus-2	40 mm	9 semanas	---	H.E. y Van G.	Transversal
BE	47 mm	10 semanas	---	H.E.	Sagital
R-3	85 mm	12 semanas	---	H.E.	Frontal
SA-11	97 mm	13 semanas	---	H.E.	Transversal
J-4	103 mm	14 semanas	---	H.E.	Transversal
B-29	116 mm	15 semanas	---	H.E.	Frontal

RESULTADOS

Estadio de 12 de O'Rahilly

Embriones humanos de 3,5 mm

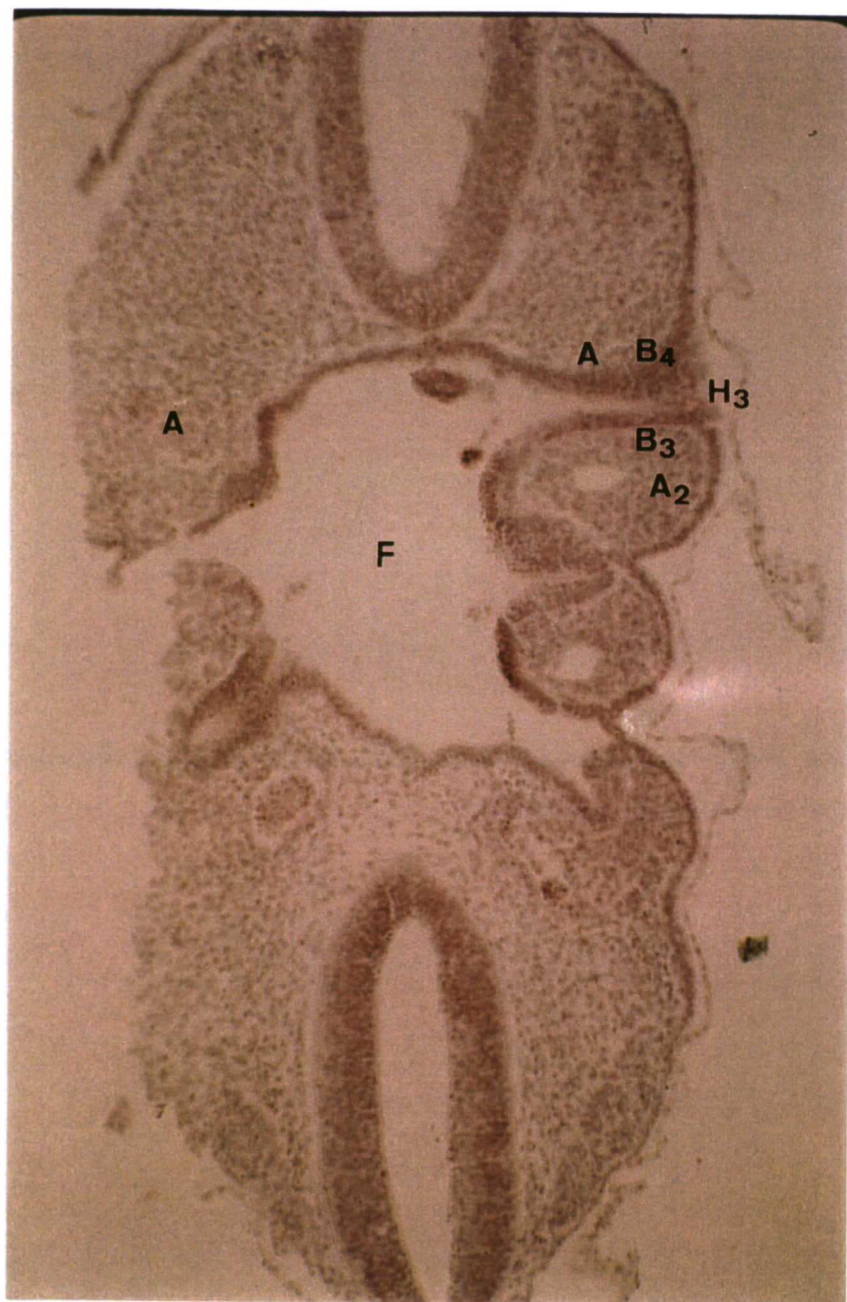
Edad 26 ± 1 días

El intestino faríngeo, en estos especímenes, presenta tan solo cuatro bolsas faríngeas a uno y otro lado, no estando presente aún el último cuerpo branquial.

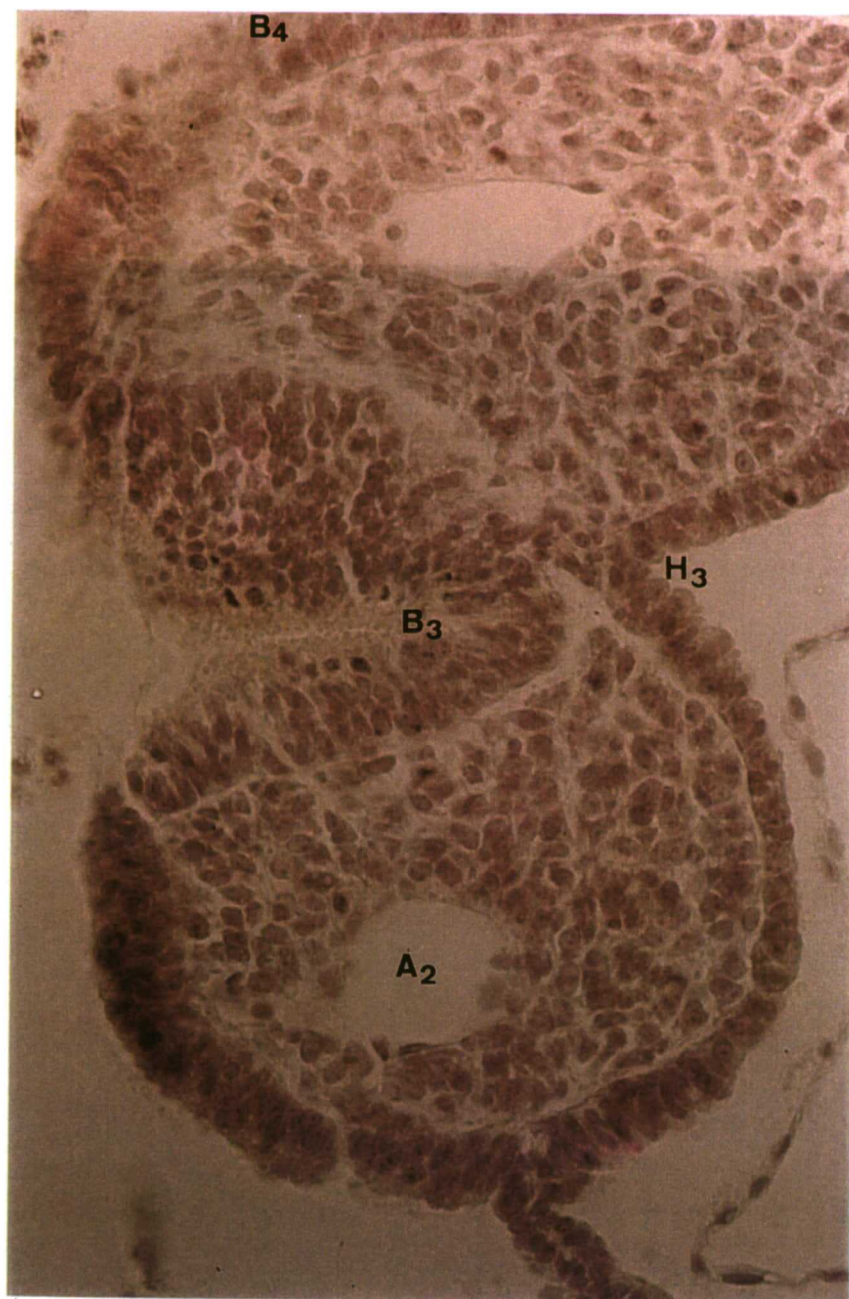
El esbozo tímico está en fase indiferenciada, fase de bolsa branquial. Constituye una evaginación de la pared lateral de la faringe primitiva situada dorsal y caudal al segundo arco arterial aórtico-branquial que externamente contacta con el ectodermo de la hendidura branquial III. La membrana faringo-branquial intermedia III, está constituida por la aposición directa de ectodermo y de endodermo, aunque en algunos puntos quedan restos muy delgados de ectomesénquima.

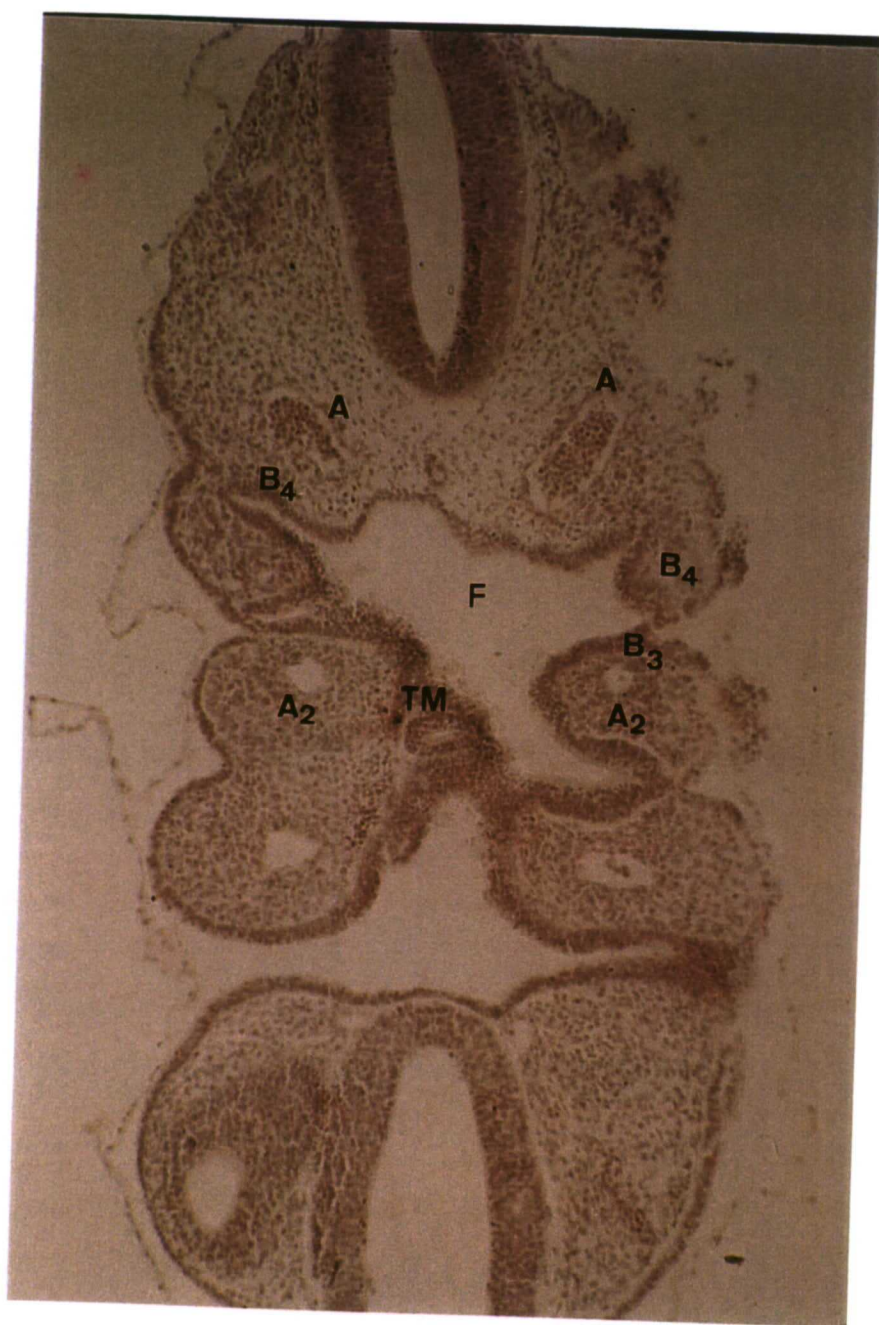
En estos embriones, la tercera bolsa únicamente presenta un crecimiento lateral dirigido transversalmente. Los planos correspondientes a la parte más inferior de la tercera bolsa izquierda coinciden con el esbozo tiroideo impar y medio, situado en el área meso-branquial entre el primero y segundo arcos, y por tanto ocupando una posición ventral a la tercera bolsa. Asimismo, la cuarta bolsa izquierda constituye una evaginación de la pared faríngea surgida dorsal y caudal a la tercera bolsa faríngea. Inicialmente presenta un crecimiento dorso-latero-caudal, situándose ventral a la aorta dorsal correspondiente. A diferencia de lo que sucede con el resto de las bolsas faríngeas, la cuarta bolsa no llega a contactar con el ectodermo de superficie ya que la hendidura branquial correspondiente sólo constituye una discreta depresión.

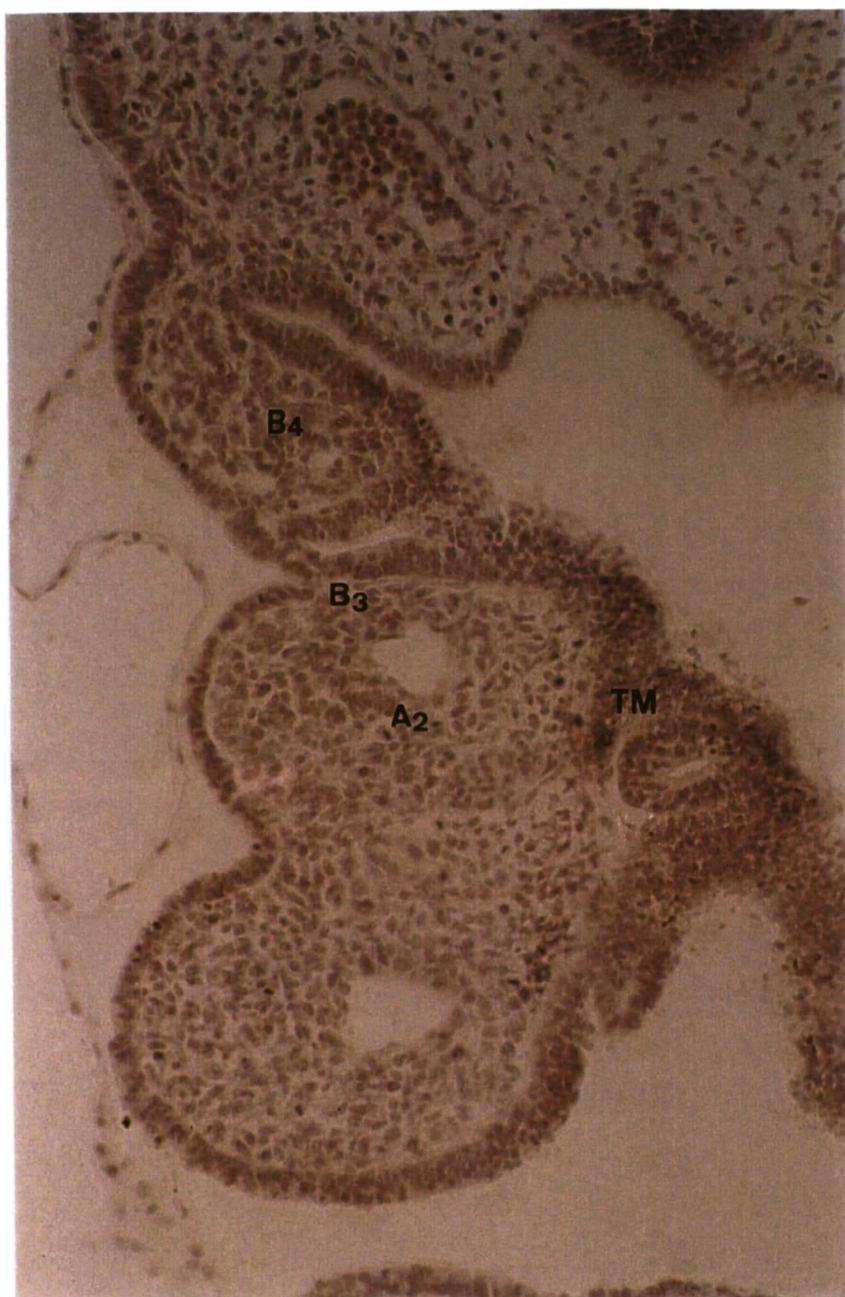
En resumen, en estos embriones sólo distinguimos cuatro pares de bolsas branquiales sin que haya sido posible observar esbozo de glándulas paratiroides. Consideramos esta fase muy inicial en el desarrollo del timo, ya que está representado tan solo por la tercera bolsa cuyas paredes citoestructuralmente no muestran diferencia con las del intestino faríngeo.









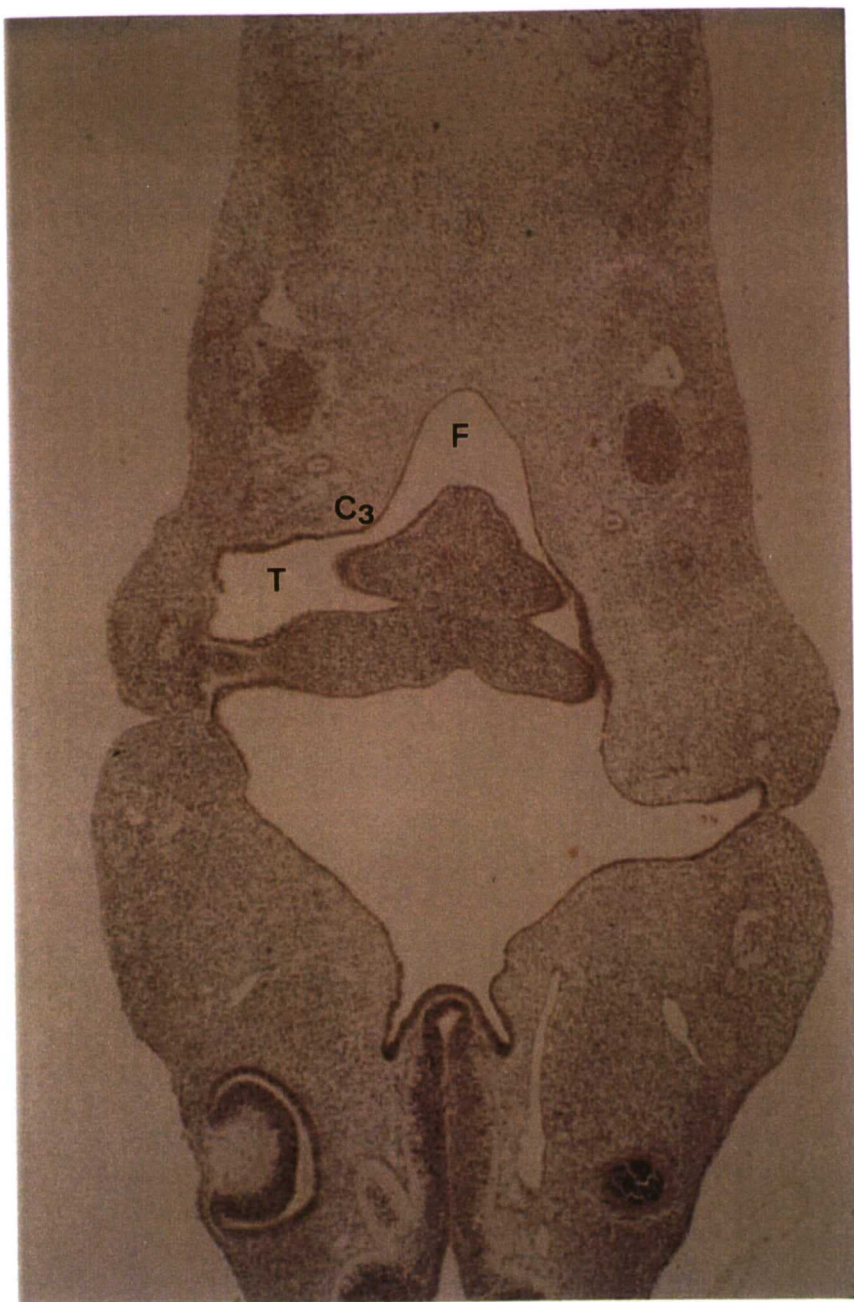


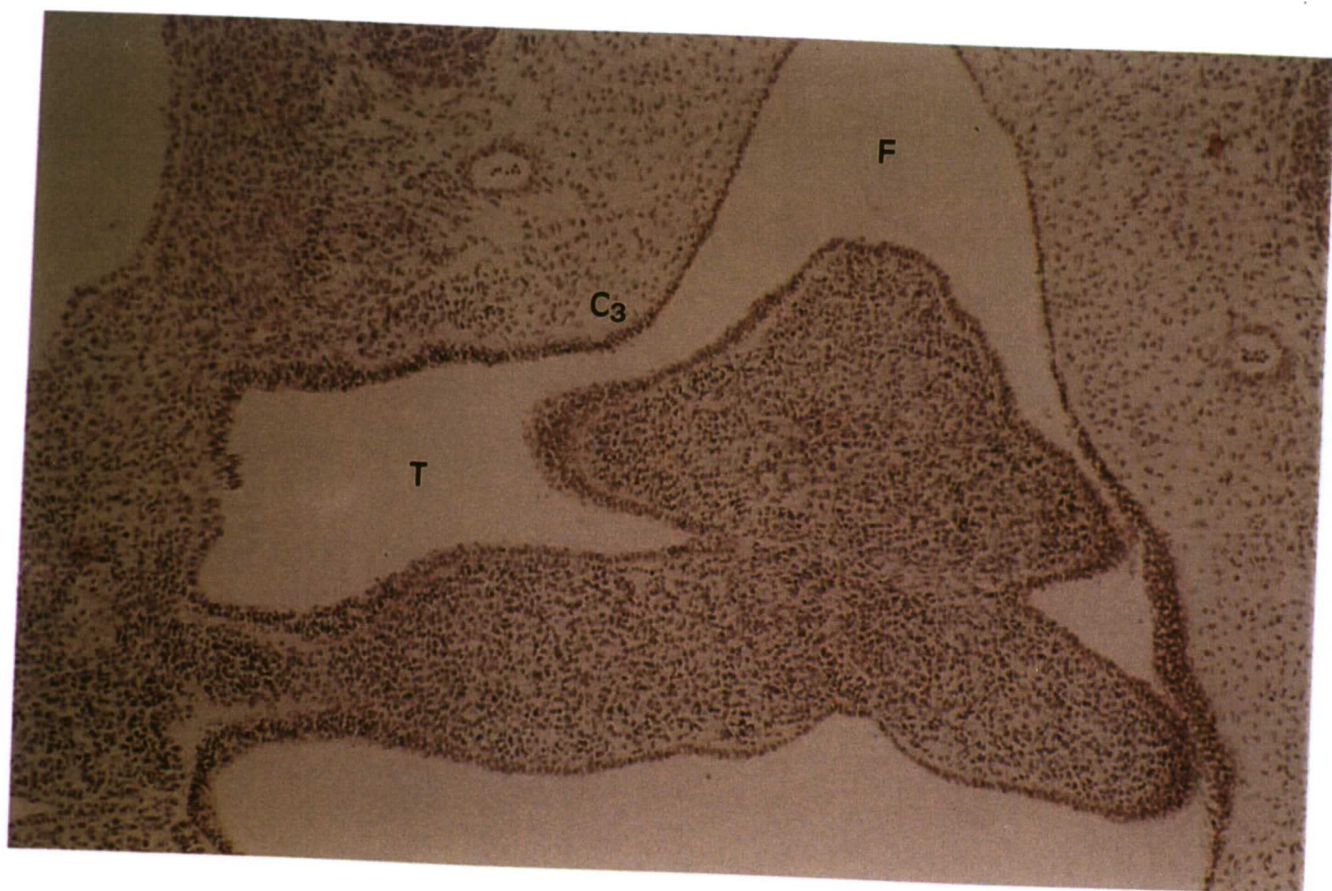
Estadio de 13 de O'Rahilly

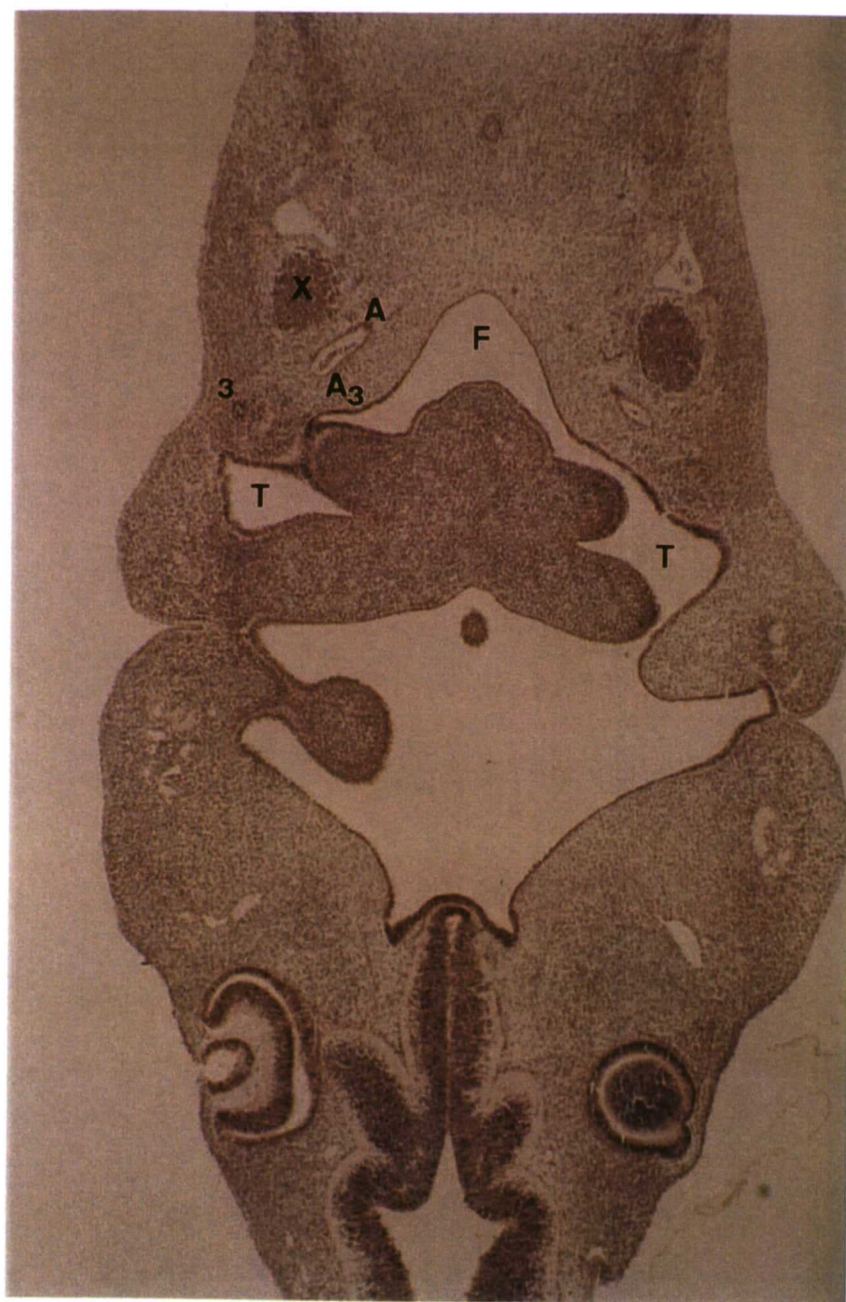
Embriones humanos de 4,7 mm

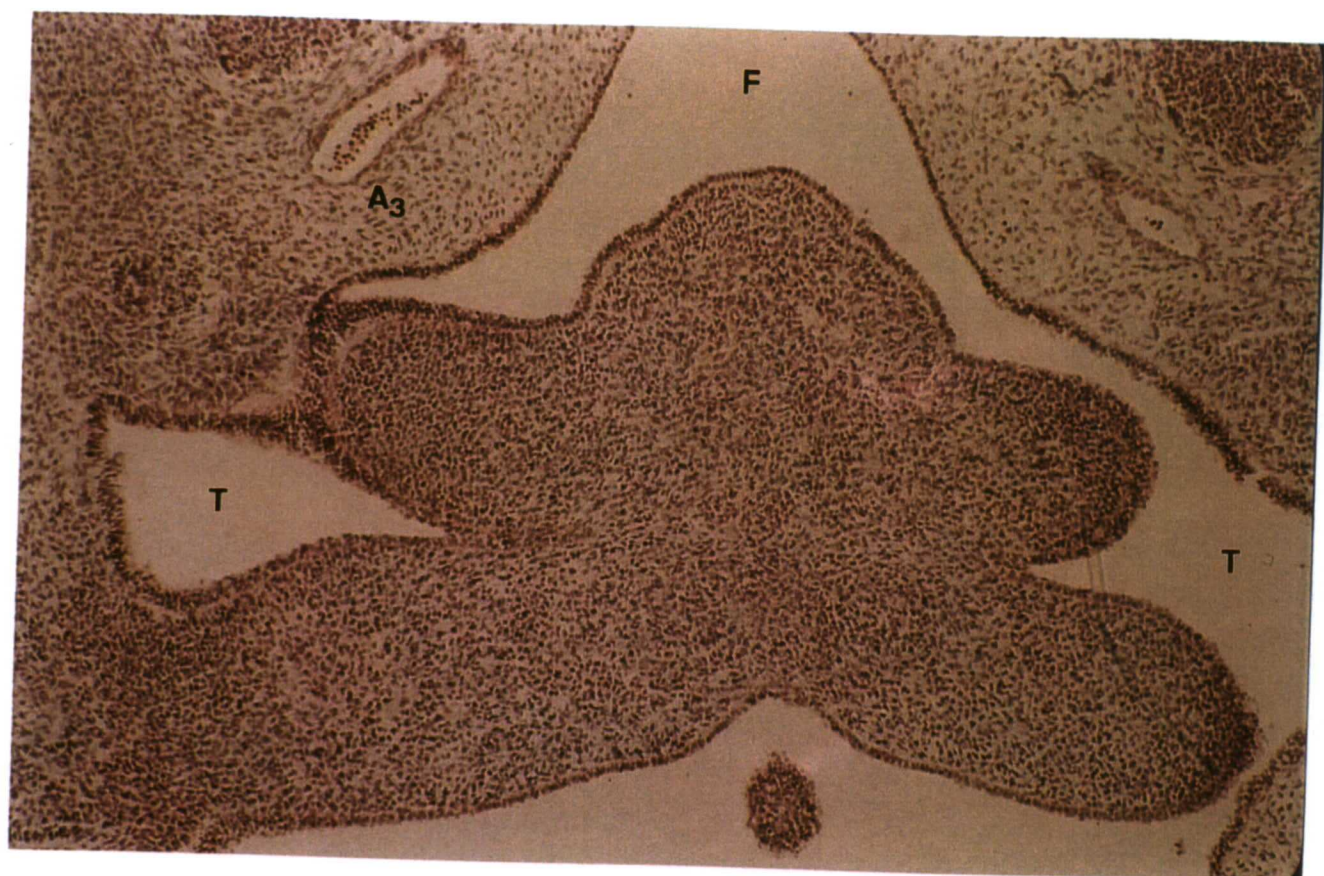
Edad 28 ± 1 días

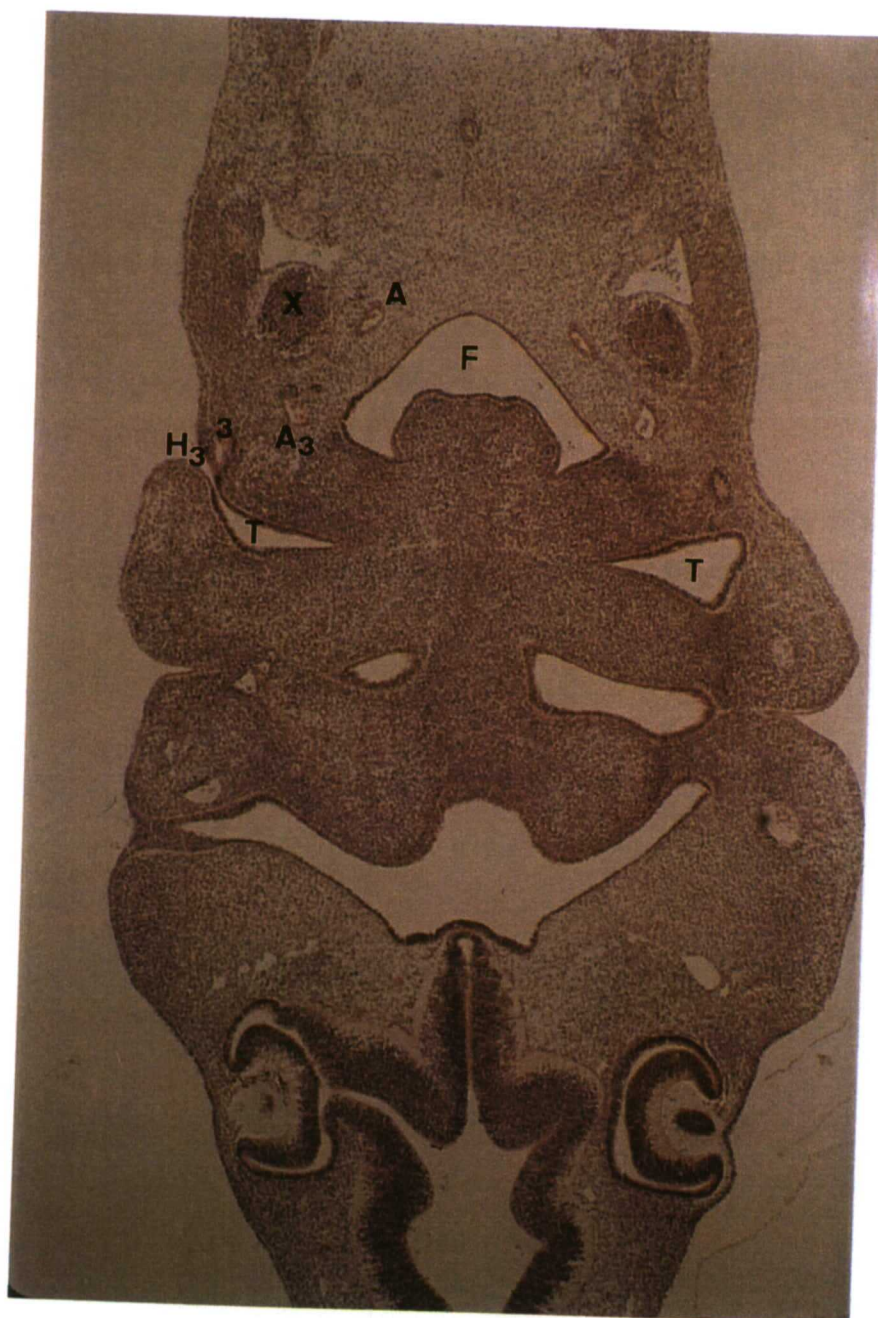
Los embriones del estadio 13 de O'Rahilly, 30 pares de somitos, 28 días, 5 mm. de longitud muestra un evidente y claro desarrollo de los arcos mesobranquiales primero y segundo así como de sus correspondientes surcos epiblasticos y bolsas faríngeas endodérmicas; sin embargo, en este estadio aún no son distinguibles los surcos epiblasticos tercero y cuarto aunque si una discreta tercera bolsa entoblástica, frente a cuya posición, el epiblasto aparece fuertemente condensado constituyendo una placoda branquial en la región epicárdica, a nivel en donde el saco aórtico muestra o sitúa la emergencia de los tres primeros arcos aórtico-branquiales.



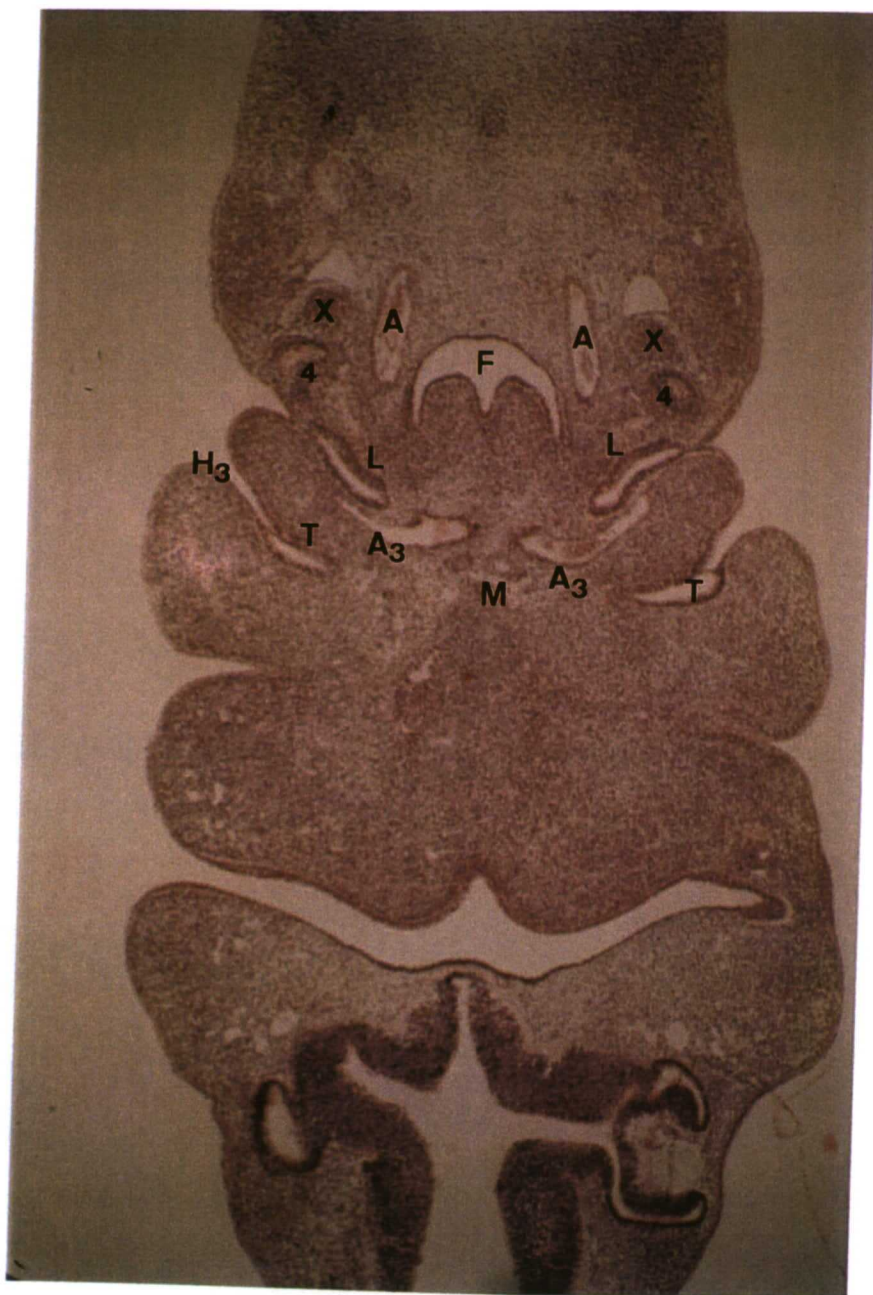




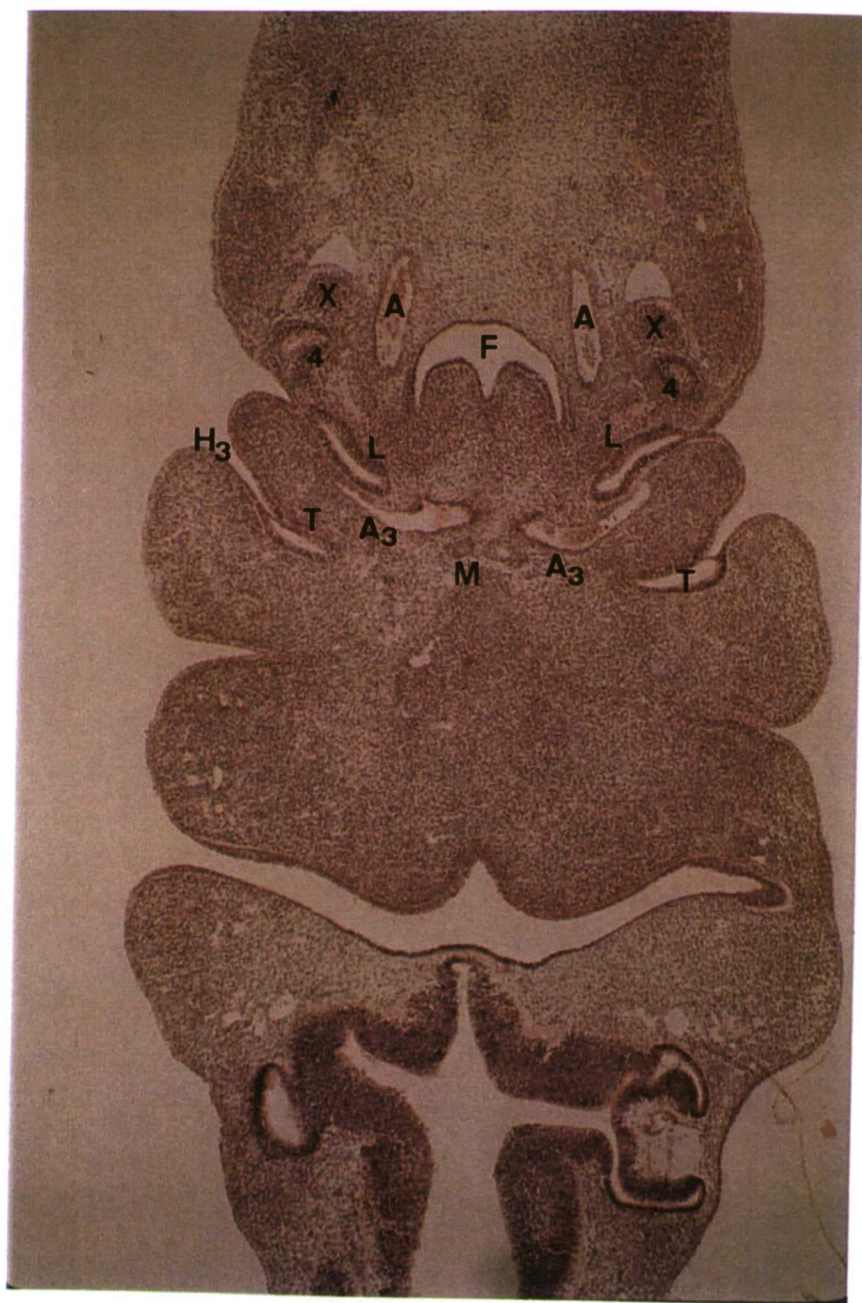


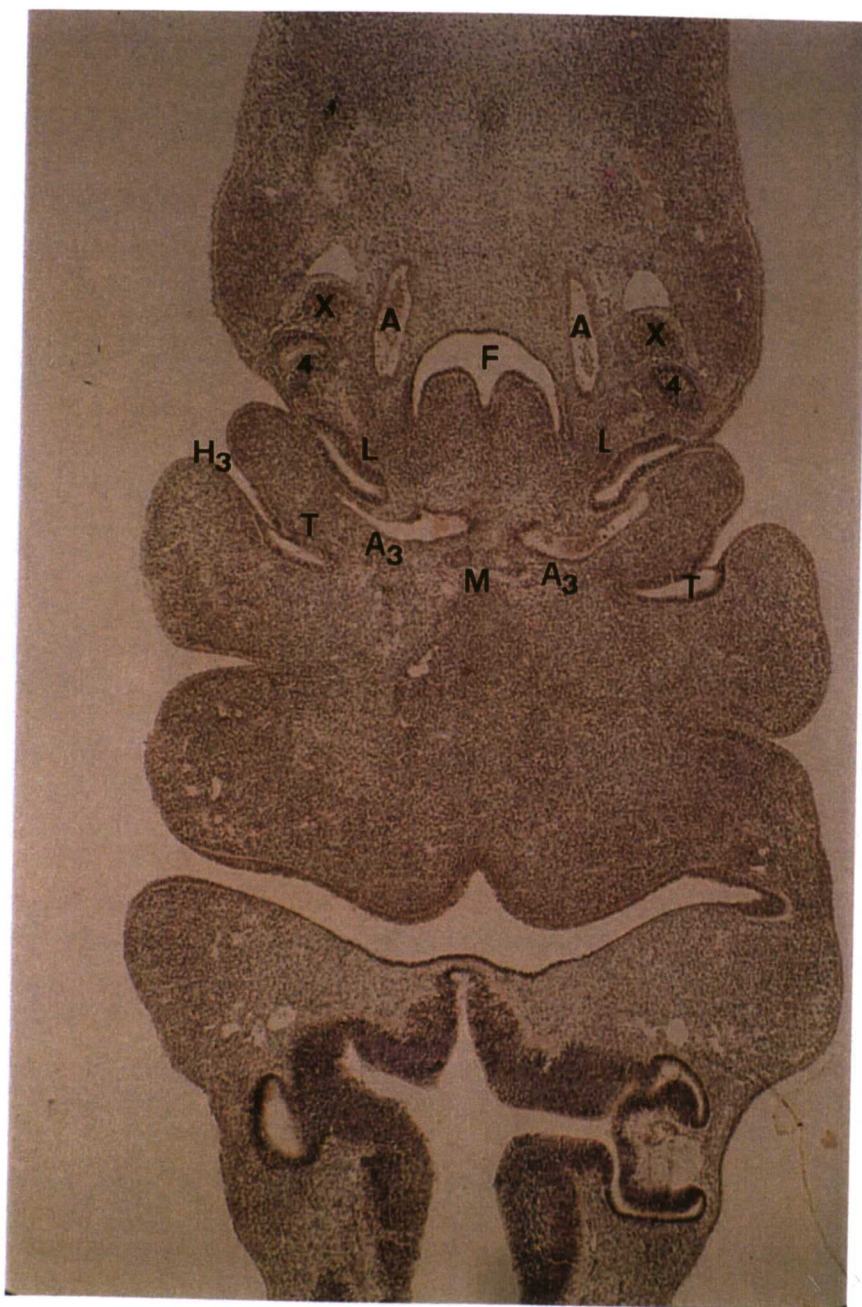












Estadio de 14 de O'Rahilly

Embriones humanos de 6 mm

Edad 30 ± 1 días

En la región branquial están perfectamente desarrolladas las cinco bolsas faríngeas características del embrión humano. De igual modo, son perfectamente permeables los conductos faringo-branquiales I a V, que fijan las bolsas branquiales a las paredes laterales del intestino faríngeo.

La tercera bolsa, esbozo tímico, ocupa una considerable extensión en la región branquial en estos embriones. En su porción craneal, muy ensanchada, comunica por el conducto faringo-branquial III con la faringe primitiva.

En dirección caudal, el esbozo tímico va reduciendo progresivamente su volumen, adoptando morfología triangular de base externa y vértice medial. A este nivel se observa ya dorsal a la tercera bolsa, el esbozo de la glándula paratiroides III. Es igualmente significativo la desembocadura del III arco aórtico-branquial derecho en la aorta dorsal, hecho que se produce dorso-lateral con relación a la faringe y ventral al ganglio plexiforme. En esta porción media de la tercera bolsa queda de manifiesto su situación subyacente al conducto faringo-branquial III, ya no visible, y el no contacto con el ectodermo de superficie, ya que entre ambas estructuras, se interpone nítidamente el ectomesenquima del III arco branquial.

En planos más caudales, el esbozo tímico contacta con el ectodermo del fondo de la tercera hendidura branquial; a este nivel, la luz del esbozo paratiroideo III se abre a la hendidura branquial III, proceso que se realiza dorsal y lateral al área de contacto establecida por la tercera bolsa, esbozo tímico, con el ectodermo del fondo de la hendidura branquial III. Escasas micras en dirección caudal, se observa nítidamente la tercera bolsa, hendidura branquial correspondiente y membrana faringo-branquial intermedia III. Todas estas estructuras, se sitúan ventrales al esbozo lateral de tiroides y porción ascendente de III arco aórtico-branquial.

A nivel de la extremidad inferior de tercera bolsa, el esbozo tímico sigue en contacto con el ectodermo de la tercera hendidura, muy alejado del intestino faríngeo y en solución de contigüidad dorsalmente con el III arco aórtico-branquial. A este nivel, se localizan los esbozos laterales derecho e izquierdo de tiroides, situados dorsales y mediales a los terceros arcos aórtico-branquiales, así como a las paratiroides IV, ganglios plexiformes y aortas dorsales. Ocupando el área mesobranquial, se sitúa el esbozo tiroideo impar y medio claramente bilobulado.

Consideramos de interés la relación de contigüidad que establece el esbozo tímico con el paratiroideo III. No hemos observado en ningún momento, continuidad entre las paredes y luces de ambas estructuras; el esbozo tímico, comunica cranealmente con la faringe, a la que esta unida por el conducto faringo-branquial III, mientras que caudalmente permanece anclado al ectodermo del fondo de la hendidura branquial III. Entre la luz de la tercera bolsa y tercera hendidura, se interpone la membrana faringo-branquial III, resultante de la fusión ecto-endodermica.

La paratiroides III, se mantiene sin embargo únicamente unida a la hendidura branquial III, de tal forma que su luz se abre a esta en secciones mas inferiores; el

área opercular o zona de apertura, se localiza externa a la membrana faringo-branquial III y por tanto dorsal y lateral al esbozo tímico.

Con relación a los arcos arteriales, el esbozo tímico mantiene relaciones con el tercero. En efecto, a nivel del conducto faringo-branquial y porción craneal de la tercera bolsa, se sitúa suprayacente al tercer arco aórtico-branquial; en dirección caudal, el esbozo tímico se sitúa en todo momento ventral y lateral con relación al citado arco.

En los embriones humanos de es estadio, discretamente mayores en tamaño, todos los arcos mesobranquiales son ya evidentes así como sus correspondientes bolsas faríngeas y surcos epiblásticos branquiales; de igual modo, las bolsas endoblásticas presentan una completa independencia entre sí. No obstante, los arcos mesobranquiales tercero y cuarto se han elongado caudalmente a partir de su pedículo de unión a la faringe, por lo que sus hendiduras endodérmicas se transforman en verdaderas bolsas o divertículos saculares, cuyas luces comunican a través de los correspondientes conductos faringo-branquiales con la luz faríngea.

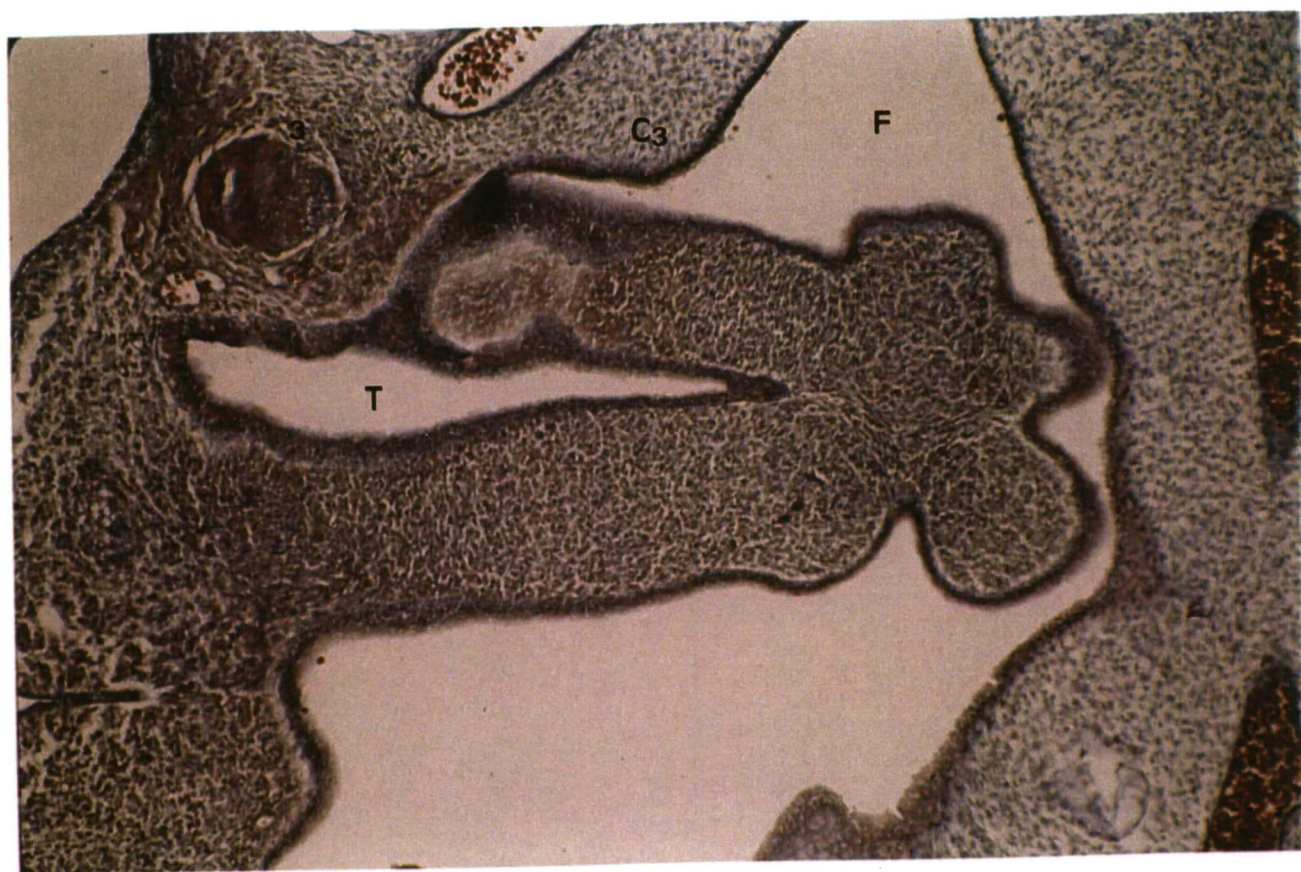
La porción más lateralizada de los esbozos tímicos así como los primordios laterales del tiroides se adhieren al epiblasto de los surcos faríngicos tercero y cuarto dando así lugar a las membranas faringo-branquiales intermedias tercera y cuarta, hecho éste que es más claro y evidente a nivel del esbozo tímico.

El crecimiento progresivo del tercer arco mesobranquial condiciona que el surco epiblástico tercero y consiguientemente la membrana faringo-branquial correspondiente quede situada con relación al conducto faringo-branquial a una distancia sensiblemente más caudal. Simultáneamente, con este proceso morfogénico a nivel de la placoda epiblástica branquial, y en modo especial a nivel

de los surcos branquiales tercero y cuarto, a partir del epitelio condensado se emiten sectorialmente un proceso de invaginación epitelial, que al progresar en dirección craneal y dorsal alcanza la vecindad de la cara posterior del primordio sacular del timo y del esbozo lateral del tiroides, y que corresponde al primordio de la glándula paratiroides III.

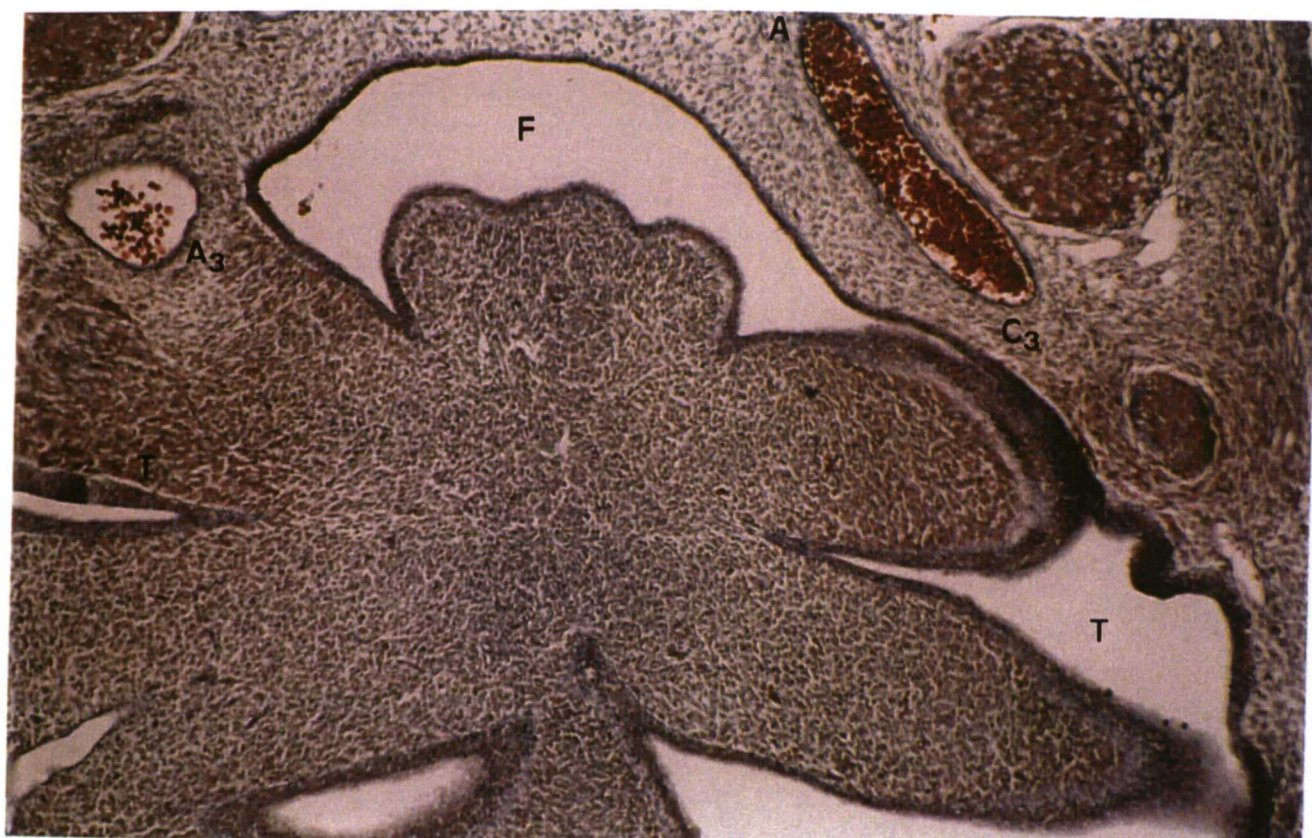
Es pues evidente, que en contra de los criterios de CELESTINO DA COSTA (1945), PATTEN (1858), GENIS GALVEZ (1970) ORTS LLORCA (1978), HAMILTON, BOYD Y MOSSMAN (1975), MOORE (1973), consideramos que es a partir de estos embriones cuando se organizan a expensas del epitelio endodérmico de la pared posterior no la bolsa faríngea III sino tampoco la IV de las que se consideran anlagen de la glándula paratiroides; por el contrario, es muy manifiesta la organización de los esbozos tímico y tiroideos laterales a partir de las evaginaciones de la pared anterior de las bolsas endoblásticas III y IV.



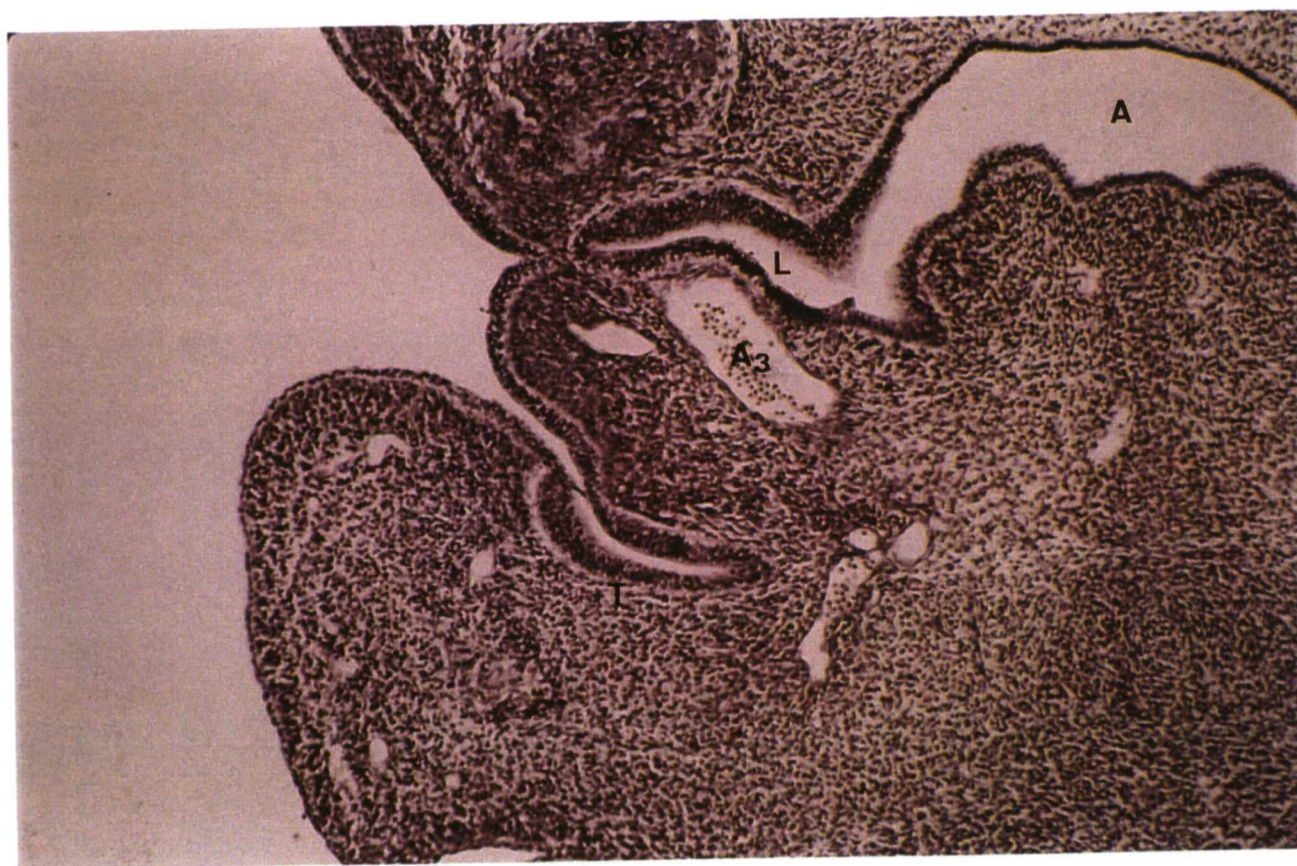


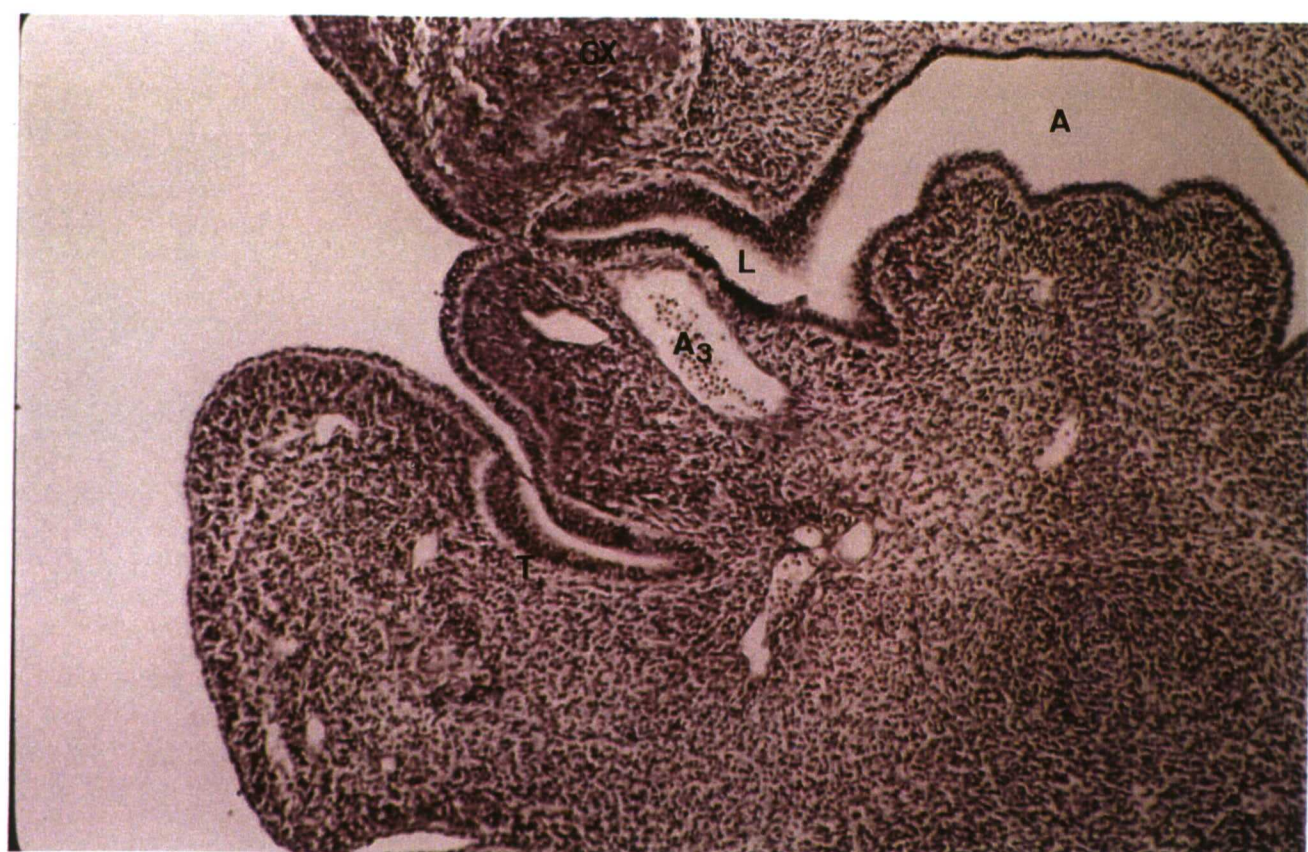


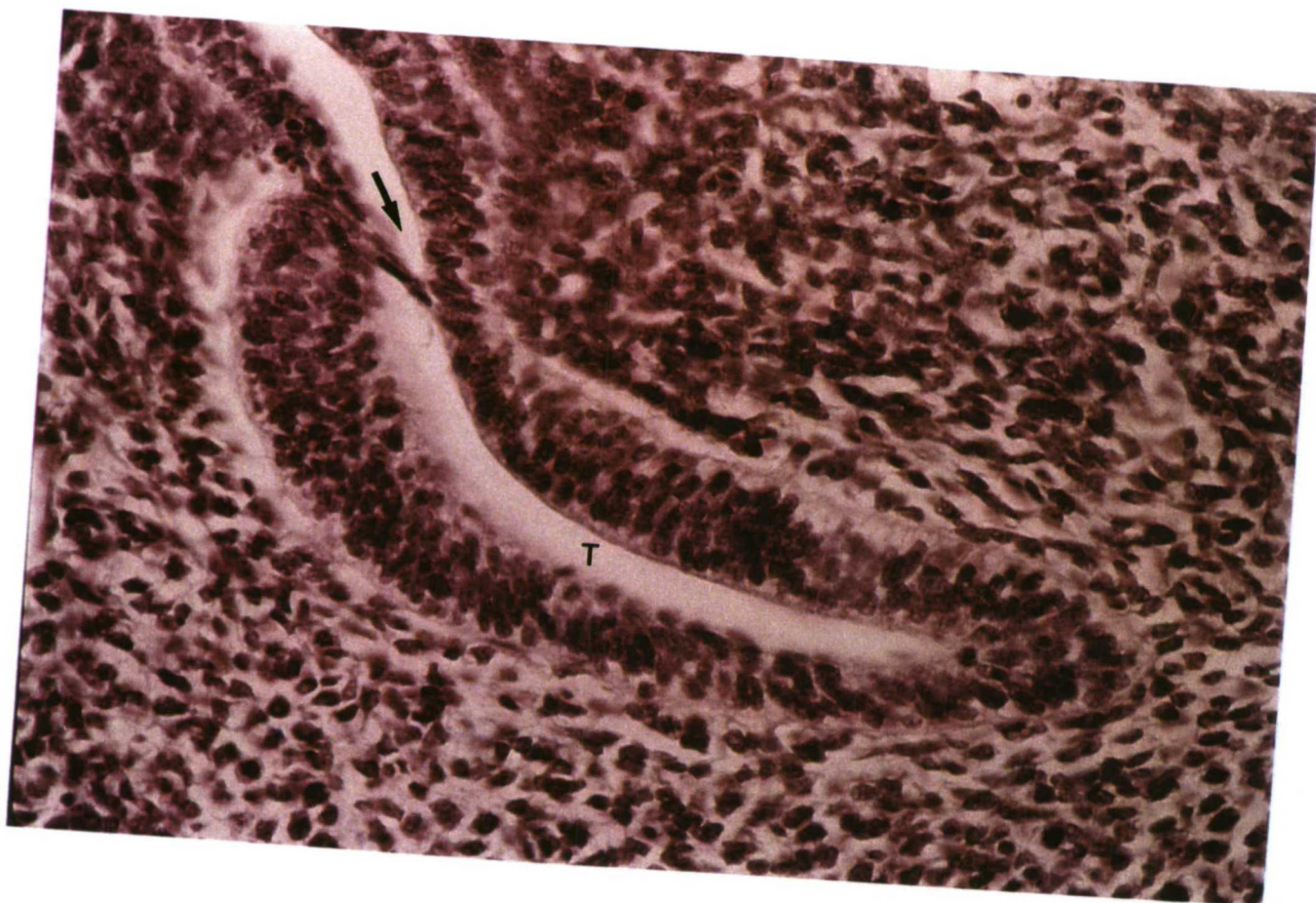


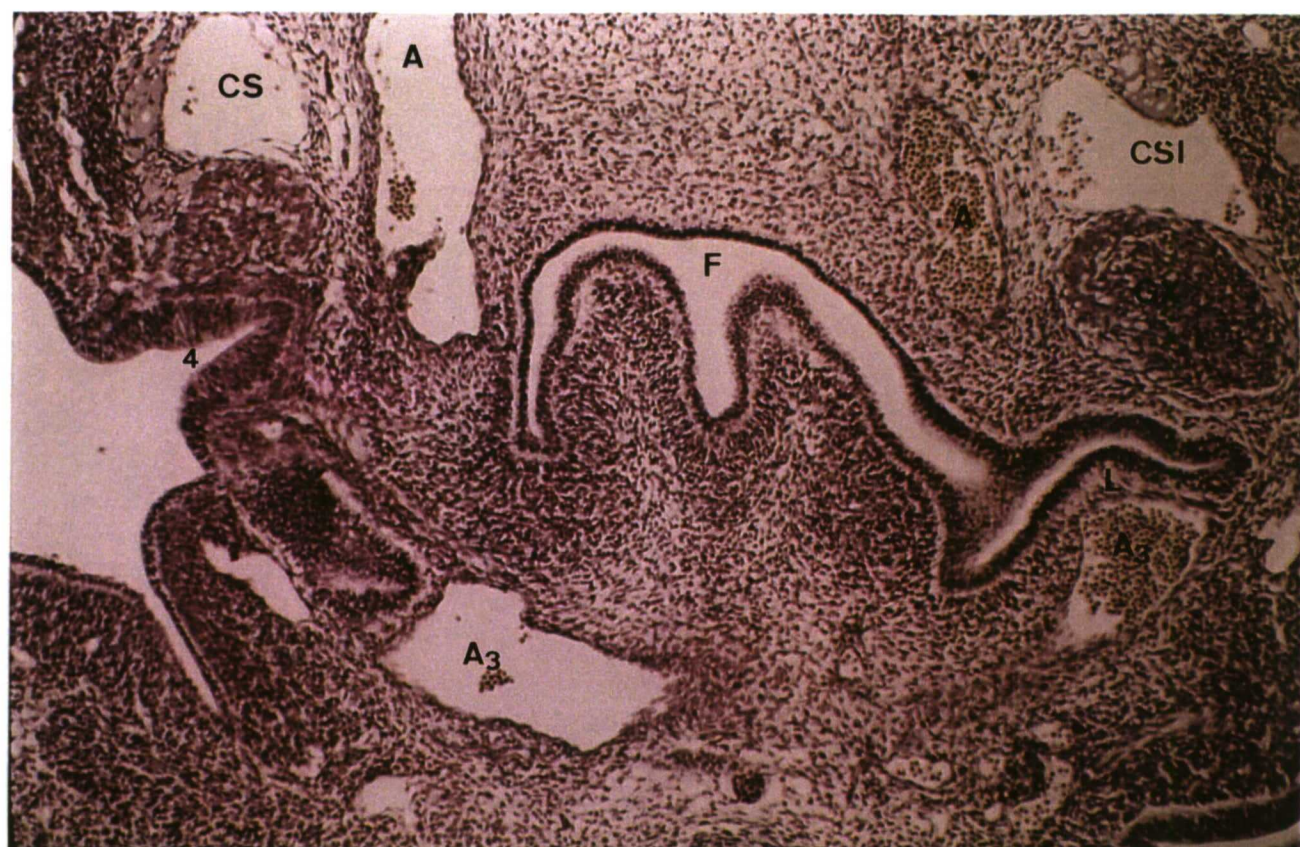


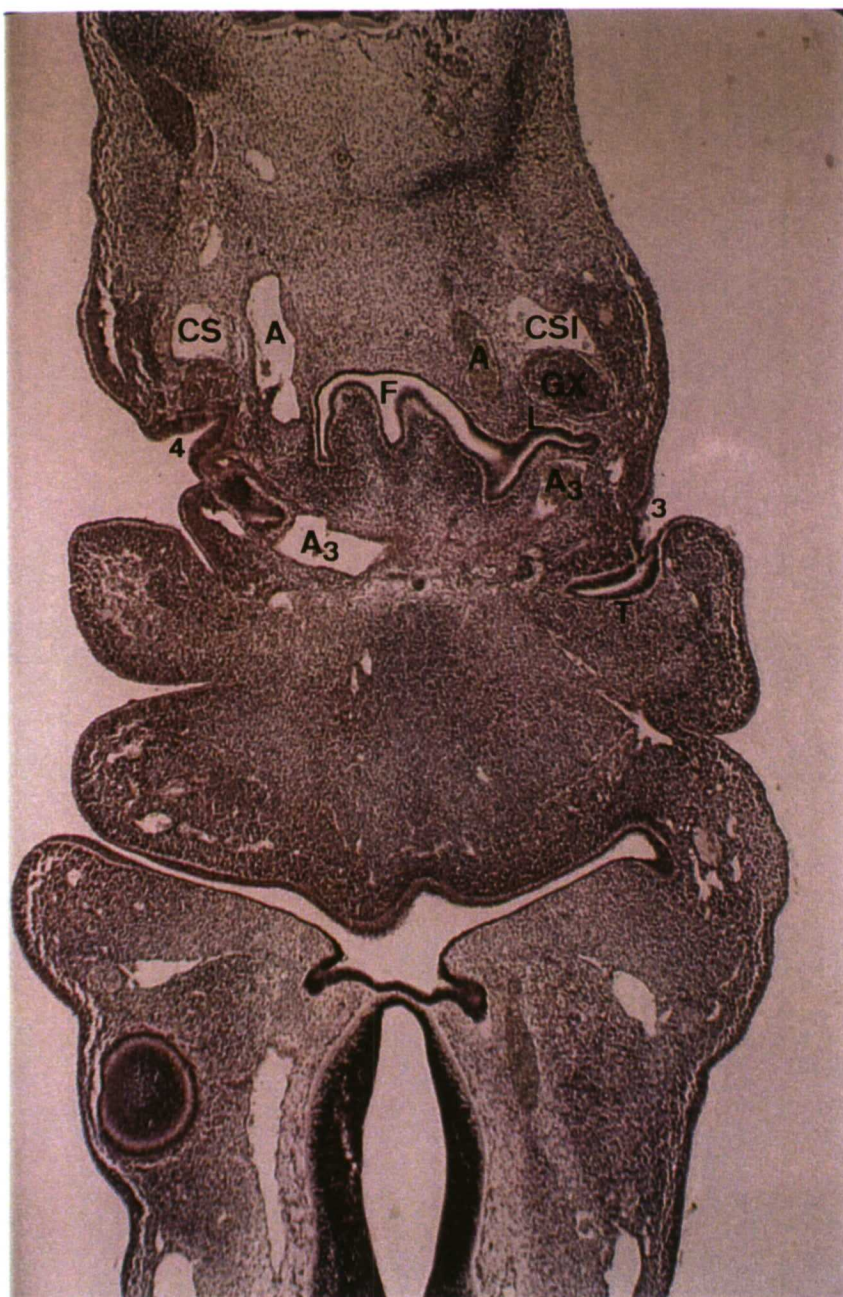


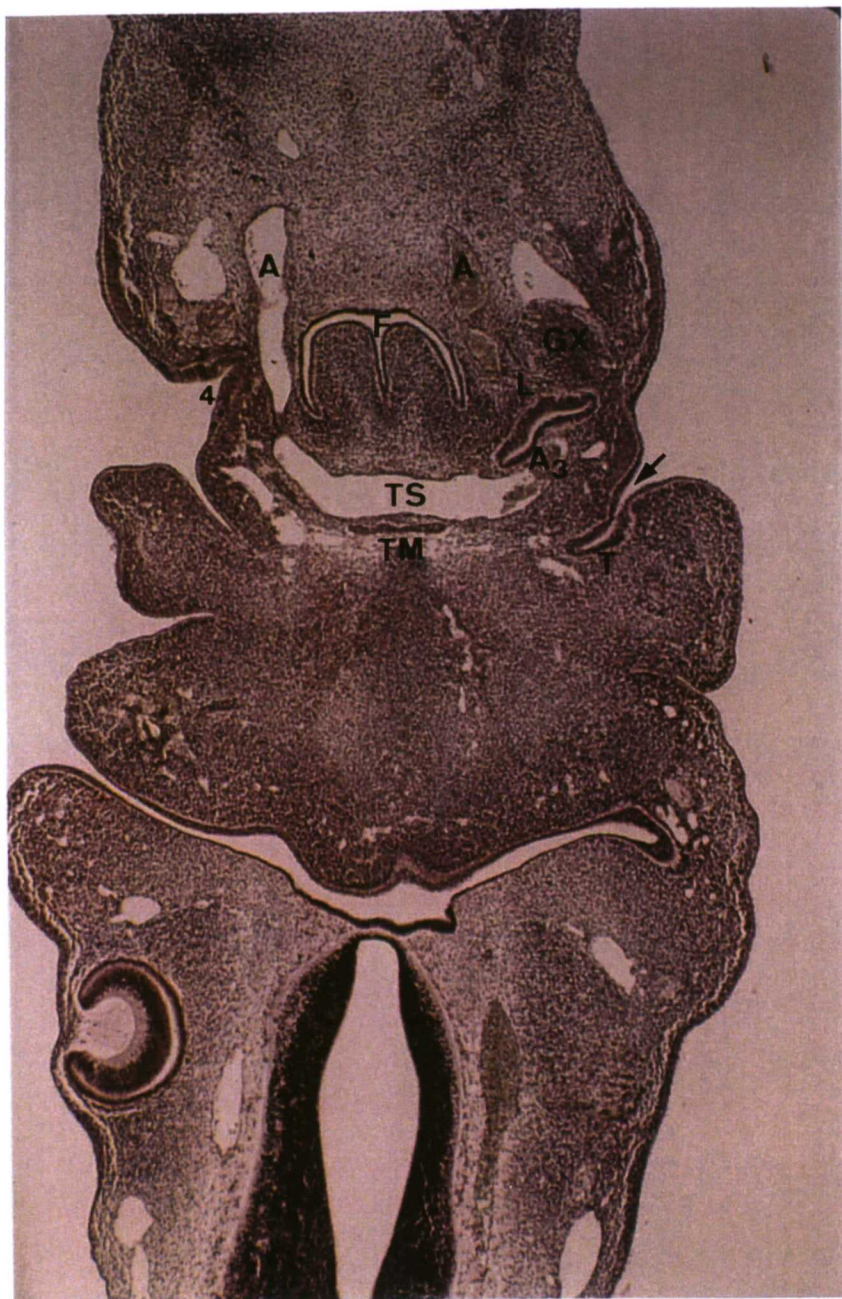


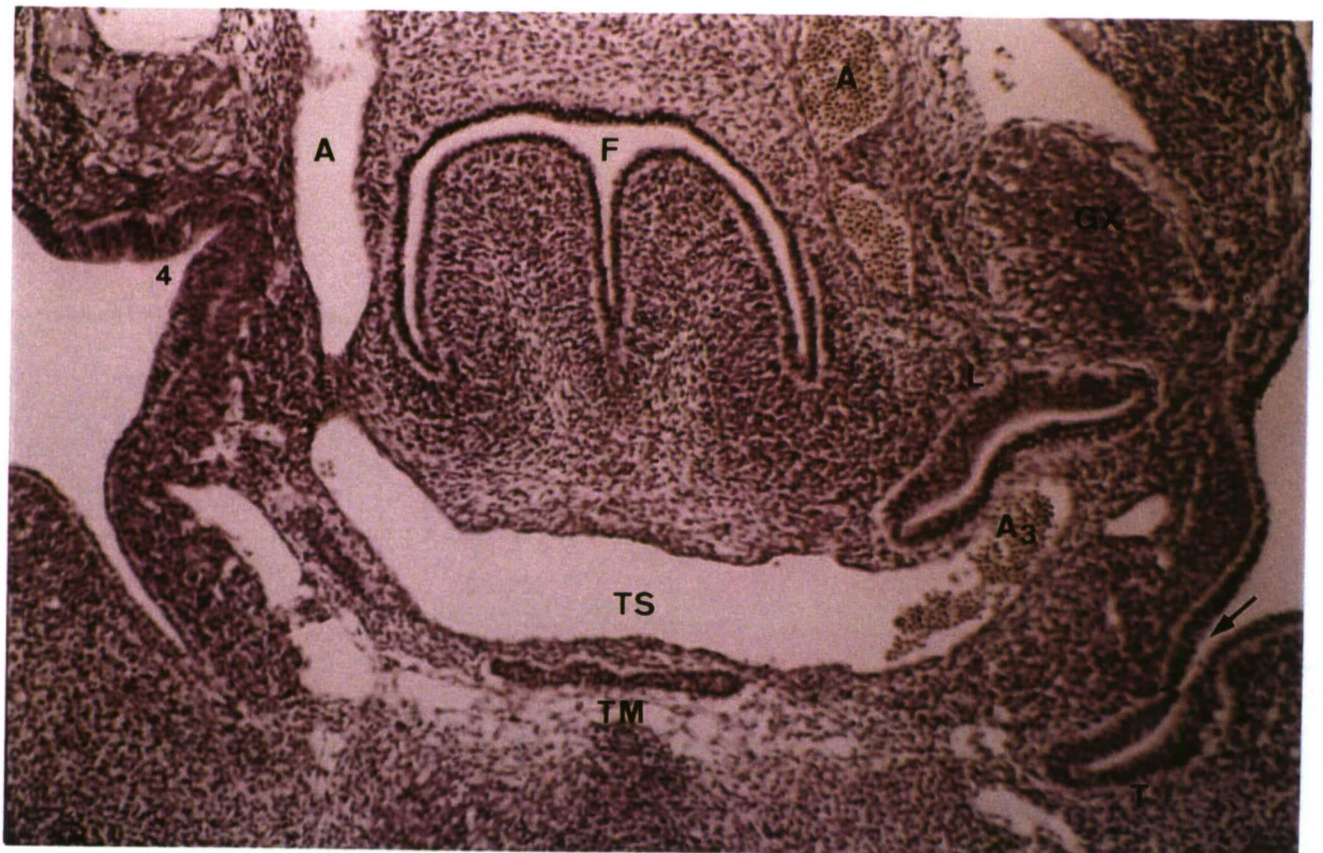












Estadio de 15 de O'Rahilly

Embriones humanos de 8 mm

Edad 33 ± 1 días

En estos especímenes las bolsas faríngeas terceras, cuarta y quinta están perfectamente diferenciadas e independientes, manteniéndose unidas al intestino faríngeo por los correspondientes conductos faringo-branquiales.

La tercera bolsa en su porción craneal esta unida a la faringe por el conducto faringo-branquial tercero, oblicuo hacia delante y hacia afuera, por lo que se continua en su porción ventral y lateral con la tercera bolsa faríngea.

En dirección caudal, las terceras bolsas contactan lateralmente con el ectodermo del fondo de la hendidura branquial tercera, constituyéndose, por aposición entre ecto y endodermo, la membrana faringo-branquial intermedia III.

De igual forma, la cara posterior de la tercera hendidura branquial, dorsal y lateral a la membrana faringo-branquial III, se invagina en el mesénquima subyacente, determinando el esbozo de la glándula paratiroides III. Los esbozos de las glándulas paratiroides III se alejan progresivamente de la superficie embrionaria, manteniendo, no obstante, relaciones de contigüidad con la cara posterior del esbozo tímico, alcanzando su polo superior, el nivel de los conductos faringo-branquiales terceros.

En su porción craneal, el esbozo tímico presenta forma triangular, de base externa y vértice medial; mas caudalmente, se aplasta ventro-dorsalmente.

Las terceras bolsas faríngeas mantienen relaciones intimas con los terceros arcos aórtico branquiales, en el área de origen arterial, el extremo inferior de la bolsa tercera se sitúa ventral y lateral al tercer arco arterial, a poca distancia del esbozo tiroideo impar y medio, situado por delante del tronco arterioso. La cuarta bolsa faríngea, se sitúa dorsal y medial al tercer arco arterial, arco que parece limitar o condicionar el crecimiento medial del esbozo tiroideo lateral en este periodo.

Por el contrario, cranealmente, la porción anterior del tercer arco arterial, de forma constante, se sitúa dorsal y a distancia del esbozo tímico y paratiroides tercera, disponiéndose el conducto faringo-branquial III craneal al tercer arco arterial.

En resumen, en estos embriones del estadio 15 de O'Rahilly, las terceras bolsas faríngeas, esbozos tímico, continúan unidas tanto a faringe como a ectodermo de superficie. El conducto faringo-branquial III se sitúa craneal al tercer arco aórtico-branquial, localizándose la totalidad de la tercera bolsa en posición ventral y lateral con relación al citado arco arterial.

En los embriones al final de este estadio, las características dominantes en la morfogénesis de los esbozos originados en las bolsas III y IV podemos sistematizar:

Tanto los esbozos tímicos como laterales del tiroides son superponibles en su morfología aunque no en su topografía al ser diferente el nivel branquial en el que se desarrolla; por el contrario, y por igual se mantienen anclados a las paredes faríngeas con lo que sus luces comunican con la del intestino faríngeo a la vez que

sus paredes entoblásticas aparecen engrosadas uniformemente, observándose una porción dorso-craneal dilatada y un extremo caudal más estrecho. Conjuntamente con estos hechos es constante la contigüidad íntima que existe entre los esbozos glandulares paratiroides III y IV con los correspondientes al timo y la lateral del tiroides.

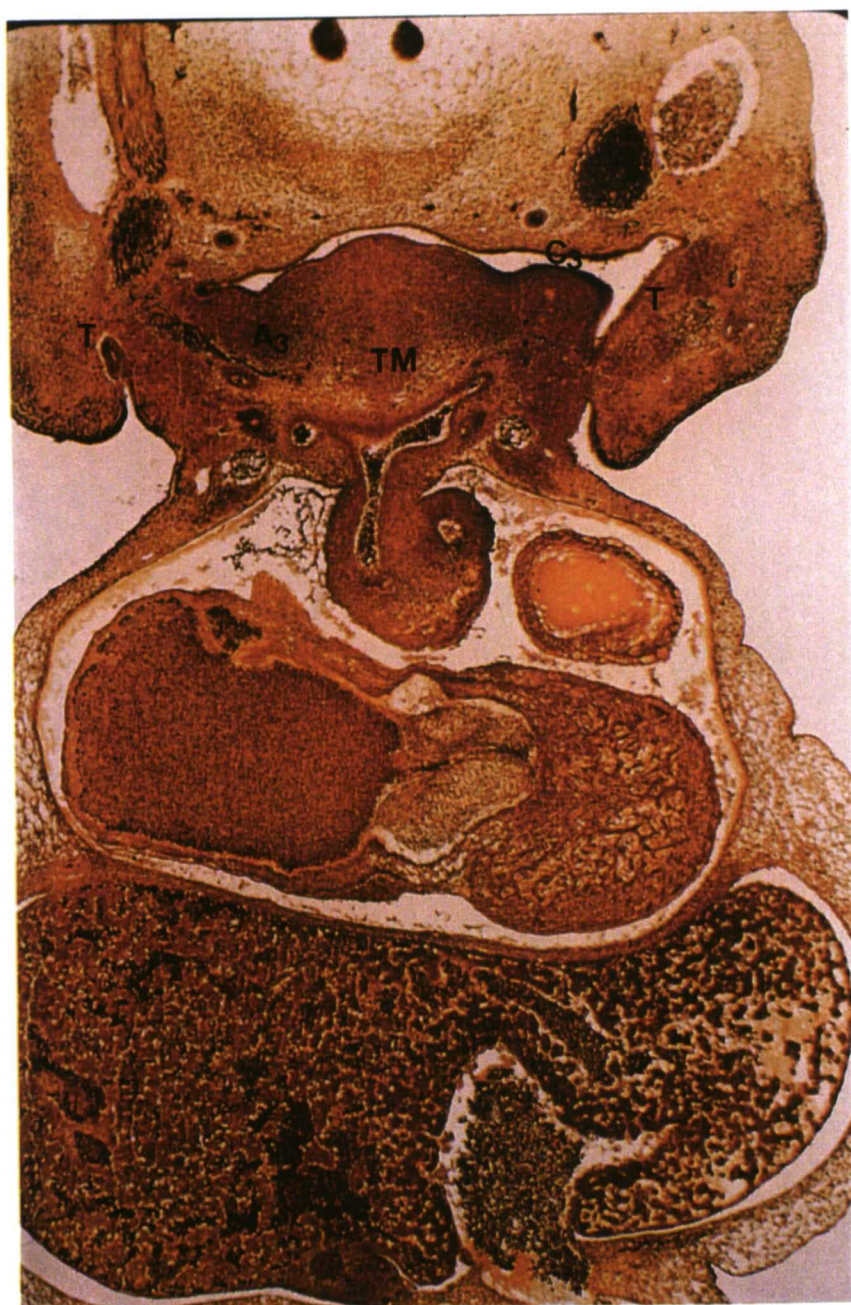
El estudio morfoestructural de los esbozos tímicos y primordios laterales tiroideos presentan una gran similitud; sin embargo, es a partir del estadio 15 de O'Rahilly cuando empiezan a mostrar claros signos diferenciativos:

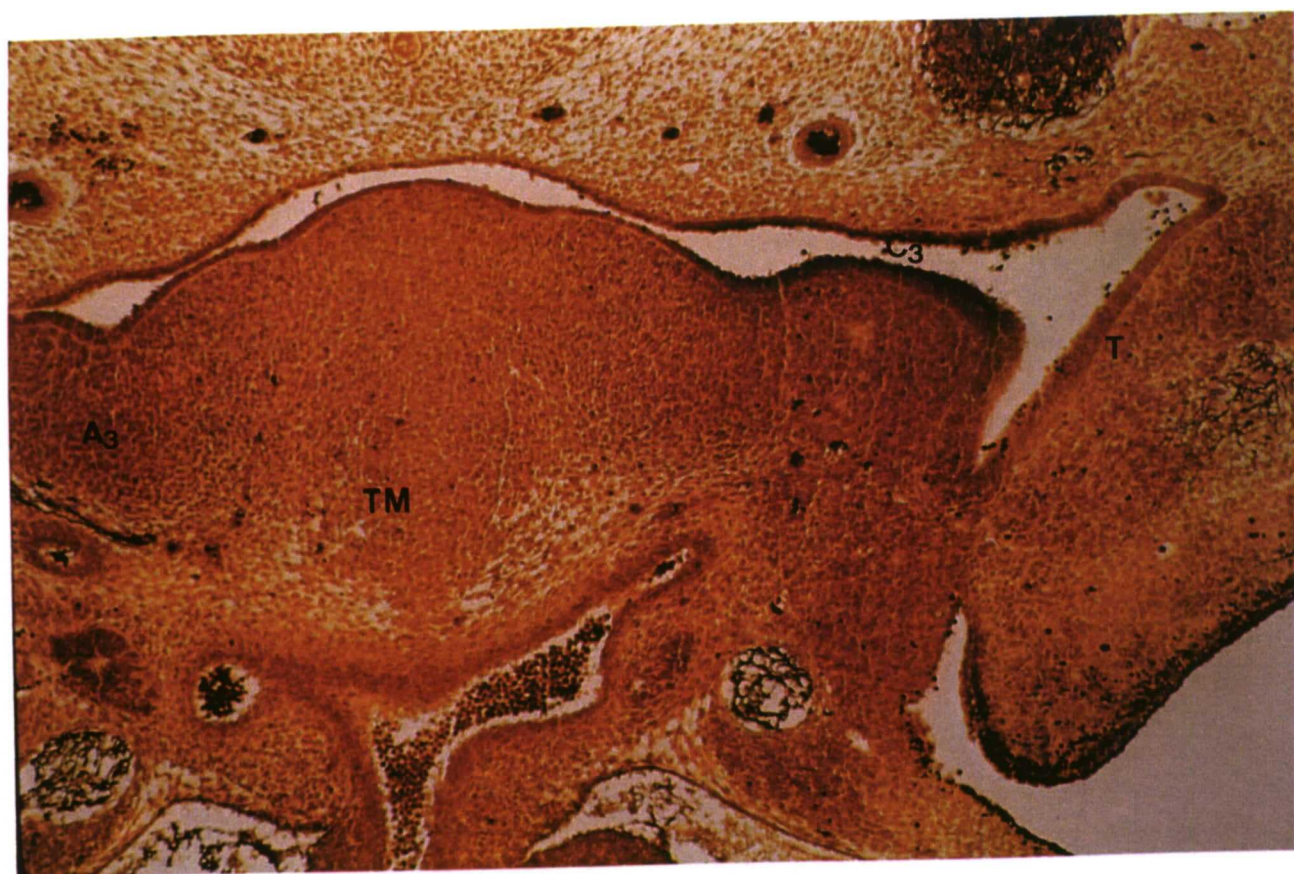
- El timo constituye una formación sacular aplastada ventro-dorsal, que se extiende en altura desde su pedículo de anclaje a faringe hasta el surco epiblastico III, a cuyo nivel la membrana intermedia le separa de la superficie embrionaria.
- El esbozo tímico muestra sus paredes entoblásticas engrosadas, aunque aún conserva un evidente lumen que se comunica ampliamente con la luz de la faringe a través de su conducto faringo-branquial permeable.
- El borde medial del saco tímico, es mucho más afilado que el lateral, de tal forma que en las secciones histológicas horizontales el esbozo tímico remeda la imagen en asta de toro, mientras que la parte inferior del saco rebasa caudalmente el plano que pasa a nivel de la desembocadura o comunicación del conducto faringo-branquial IV en faringe.
- Inmediatamente dorsal y lateral al borde o labio externo del esbozo tímico y a todo lo largo de él se extiende el anlage glandular paratiroideo III, que incluso lo sobrepasa en dirección craneal, y que en su conjunto presenta forma de columna cilíndrica hueca cuyas paredes están tapizadas por células dispuestas radialmente; el cilindro finaliza cranealmente en fondo de saco ciego.

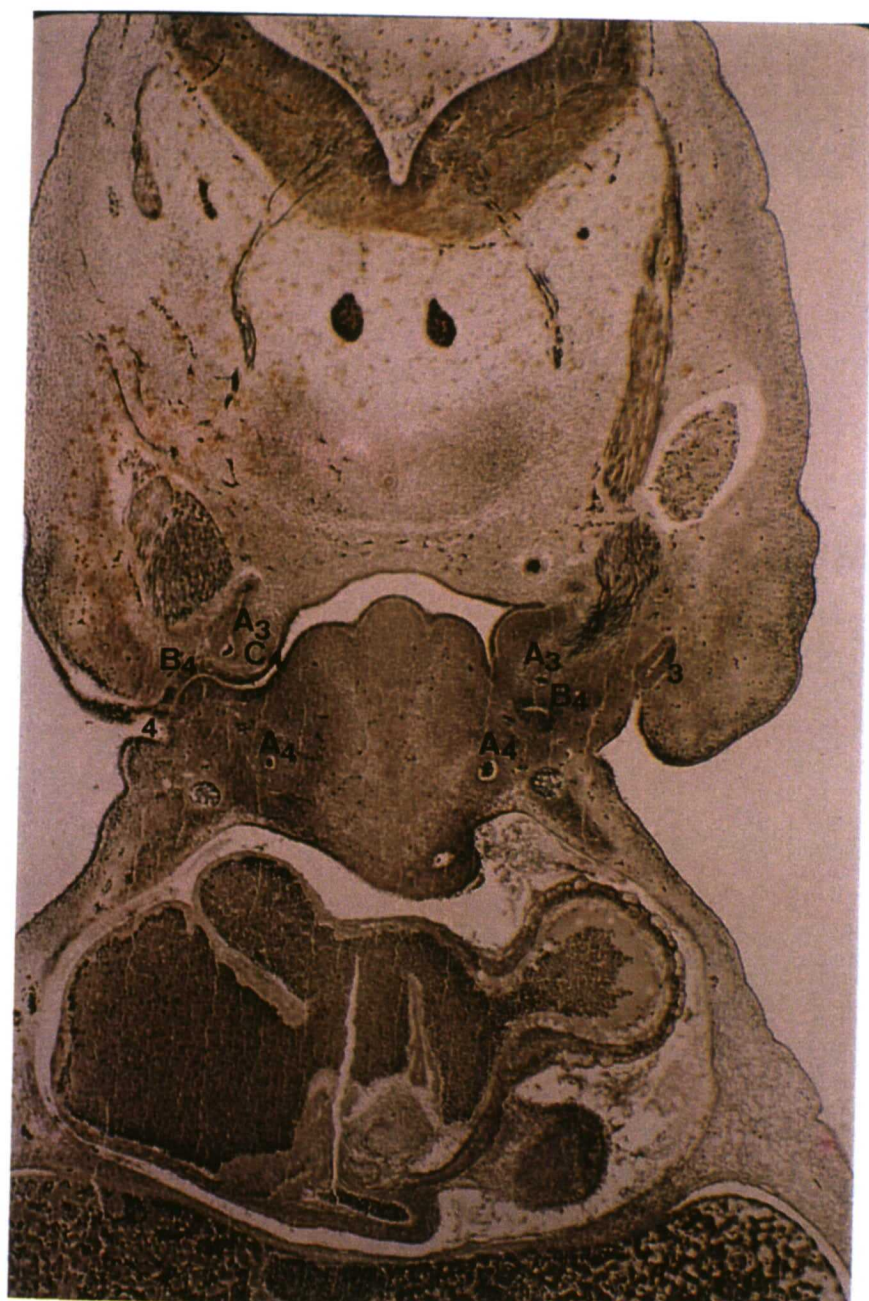
- Por el contrario, en dirección caudal el esbozo paratiroideo III presenta al igual que el tímico una progresiva aproximación al surco epiblastico branquial III, nivel en el que finaliza abriéndose en su labio posterior, de tal forma que la luz del anlage paratiroideo III se abre a la superficie embrionaria inmediatamente por fuera de la membrana faringo-branquial III, que de este modo separa y aísla entre sí y a este nivel los esbozos tímicos y paratiroideo.

El esbozo lateral del tiroides, el falsamente admitido timo IV, así como la paratiroides IV presentan un dispositivo morfotopográfico similar al de los esbozos tímico y paratiroides III aunque mantienen una notable diferencia, consistente en que mientras la paratiroides IV se abre a la luz del fondo del surco epiblastico IV, el esbozo lateral del tiroides que durante el estadio anterior aparecía en ciertos niveles contiguo al epiblasto, durante este estadio 15 se dispone a distancia de la superficie embrionaria y en su crecimiento en dirección caudo-ventral se aproxima al tiroides medio.

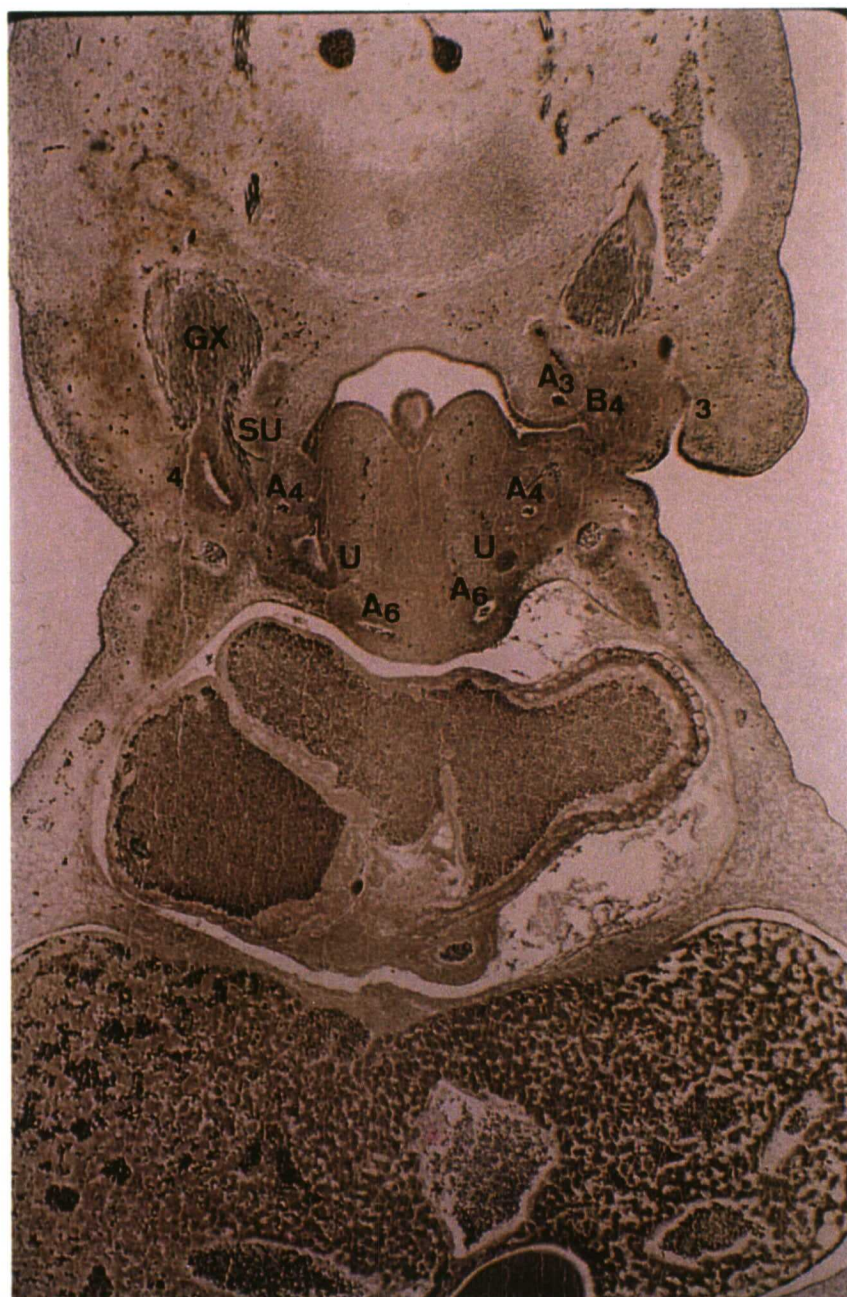
Es también interesante reseñar como la bolsa faríngea V en este estadio evidencia su total independencia de el mecanismo o dispositivo morfogenético paratiroideo de la IV bolsa endodérmica ya que no se aproxima, ni se integra para constituir el denominado complejo faringo-caudal, entre otros hechos porque el esbozo del último cuerpo branquial se sitúa caudal y a distancia de los esbozos laterales tiroideo derivados de las cuartas bolsas faríngeas.















Estadio de 16 de O'Rahilly

Embriones humanos de 10 mm

Edad 37 ± 1 días

En embriones de 10 mm. los derivados branquiales se encuentran en avanzado proceso de organización, por lo que observamos en él como la bolsa faríngea III se prolonga lateralmente hasta el surco epiblastico III aunque una lámina epitelial, la membrana faringo-branquial intermedia III se interpone entre luz sacular tímica y superficie embrionaria.

La tercera bolsa faríngea presenta un dispositivo morfoestructural similar al estadio precedente; de igual modo, la cuarta bolsa y en parte en dependencia al crecimiento del cuarto arco mesobranquial presenta de igual modo un proceso de crecimiento en longitud, pero el esbozo lateral tiroideo se separa progresivamente en su descenso en la superficie embrionaria, excéntrico al curso del IV arco aórtico-branquial. Al igual que en el III surco branquial el epiblasto condensado del labio posterior del IV surco branquial se invagina para dar origen al divertículo a partir del cual se estructura el esbozo de la paratiroides IV.

El esbozo del timo mantiene en estos embriones su unión tanto con faringe como con el ectodermo, circunstancia que también sucede con la 4ª bolsa faríngea (esbozo lateral del tiroides). La 5ª bolsa, sin embargo, ha perdido su conexión ectodérmica y queda únicamente unida a la faringe por el conducto faringo-

branquial correspondiente, quedando situado claramente en posición caudo-dorso-medial con relación a las demás bolsas.

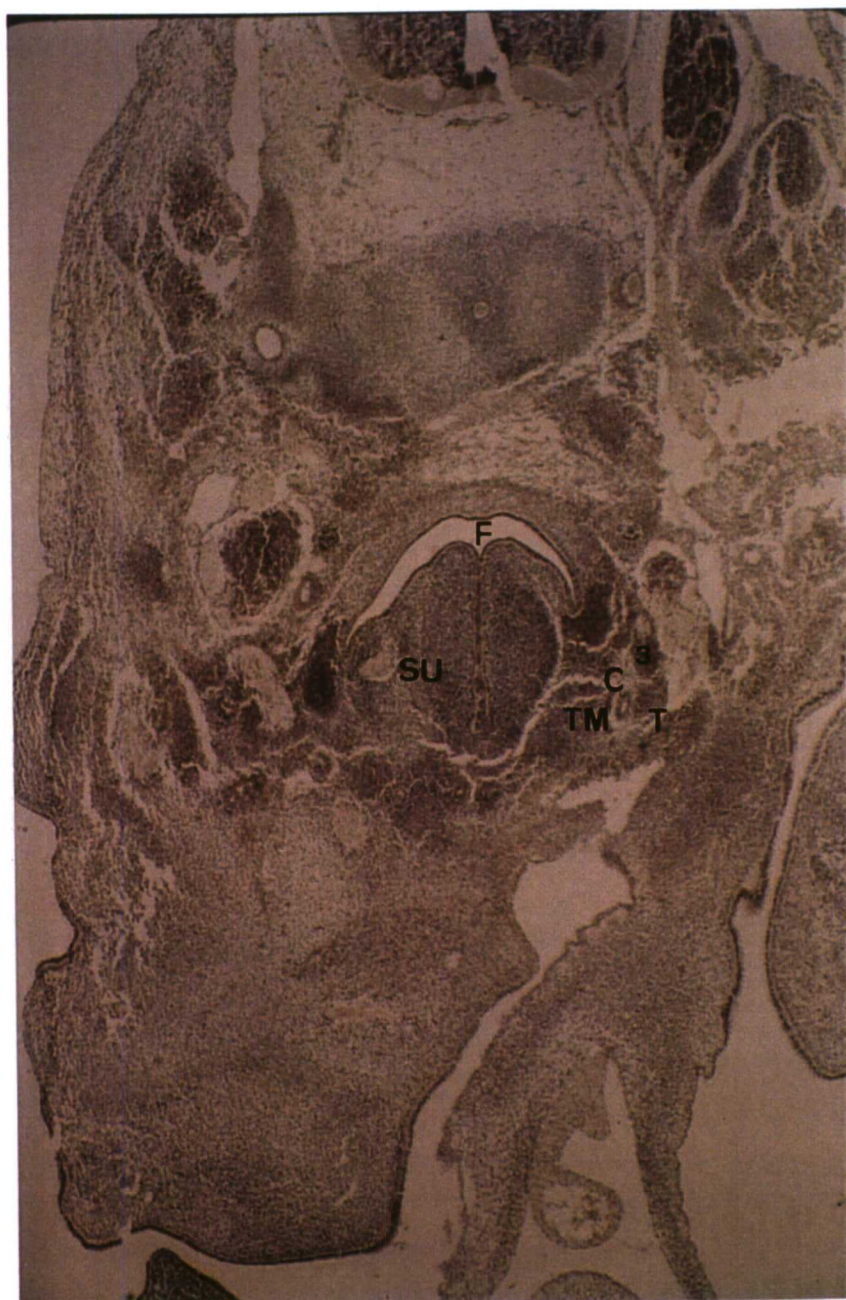
El conducto faringo-branquial III se sitúan suprayacente al III arco aórtico-branquial y subyacente al ganglio plexiforme. El esbozo tímico se dispone oblicuamente de arriba abajo y de fuera adentro, lateral al III arco arterial aórtico-branquial. Craneal a la cavidad pericárdica se localiza el esbozo tiroideo impar y medio, del que claramente se distingue istmo, lóbulos y proceso piramidal.

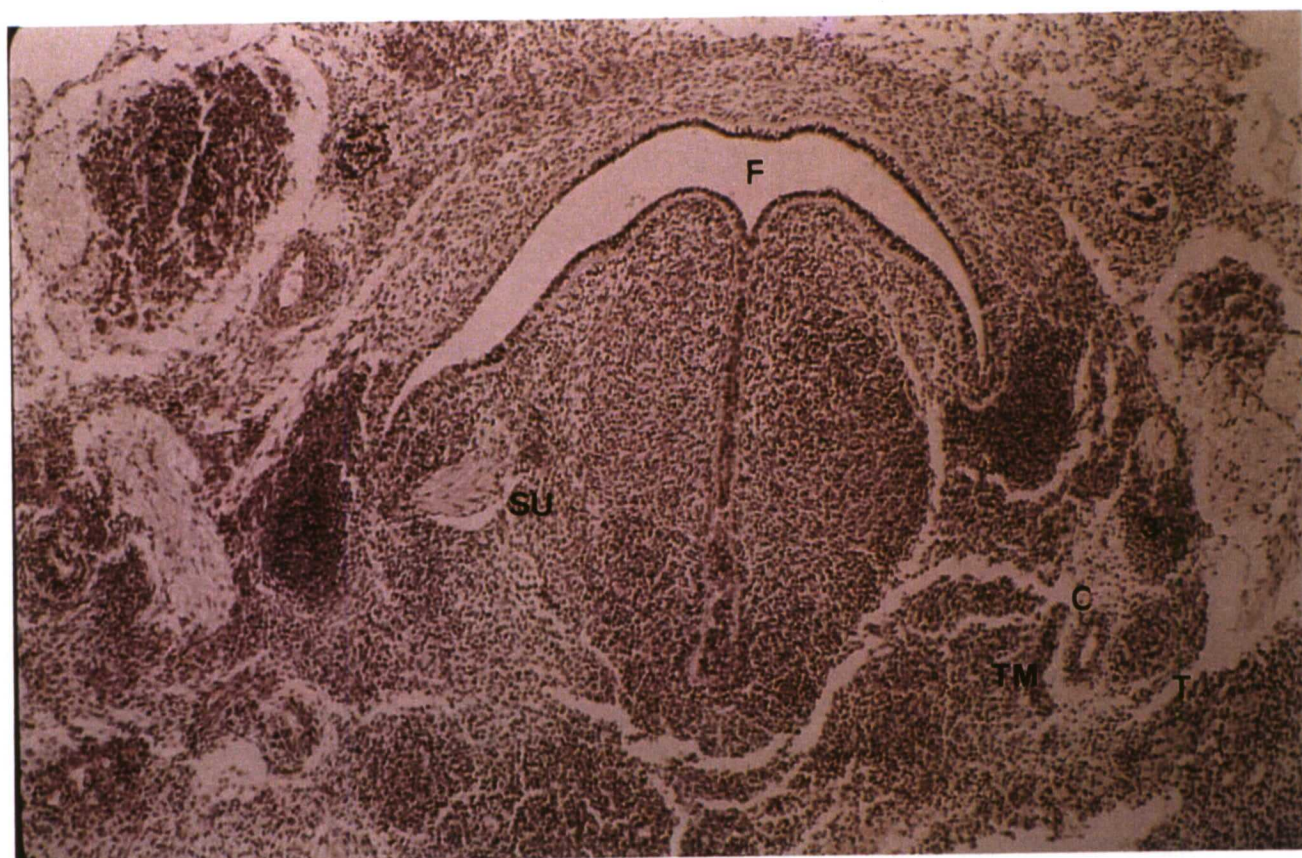
Las cuartas bolsas (esbozos laterales del tiroides), se sitúan a nivel del conducto faringo-branquial IV subyacentes al III arco arterial aórtico-branquial y en posición craneal y lateral al IV arco arterial. Los últimos cuerpos branquiales ocupan una situación caudal y medial al IV arco y craneal al VI arco arterial. De igual forma son patentes los ganglios plexiformes y el origen del nervio laríngeo superior, que se desliza medial al esbozo de la glándula.

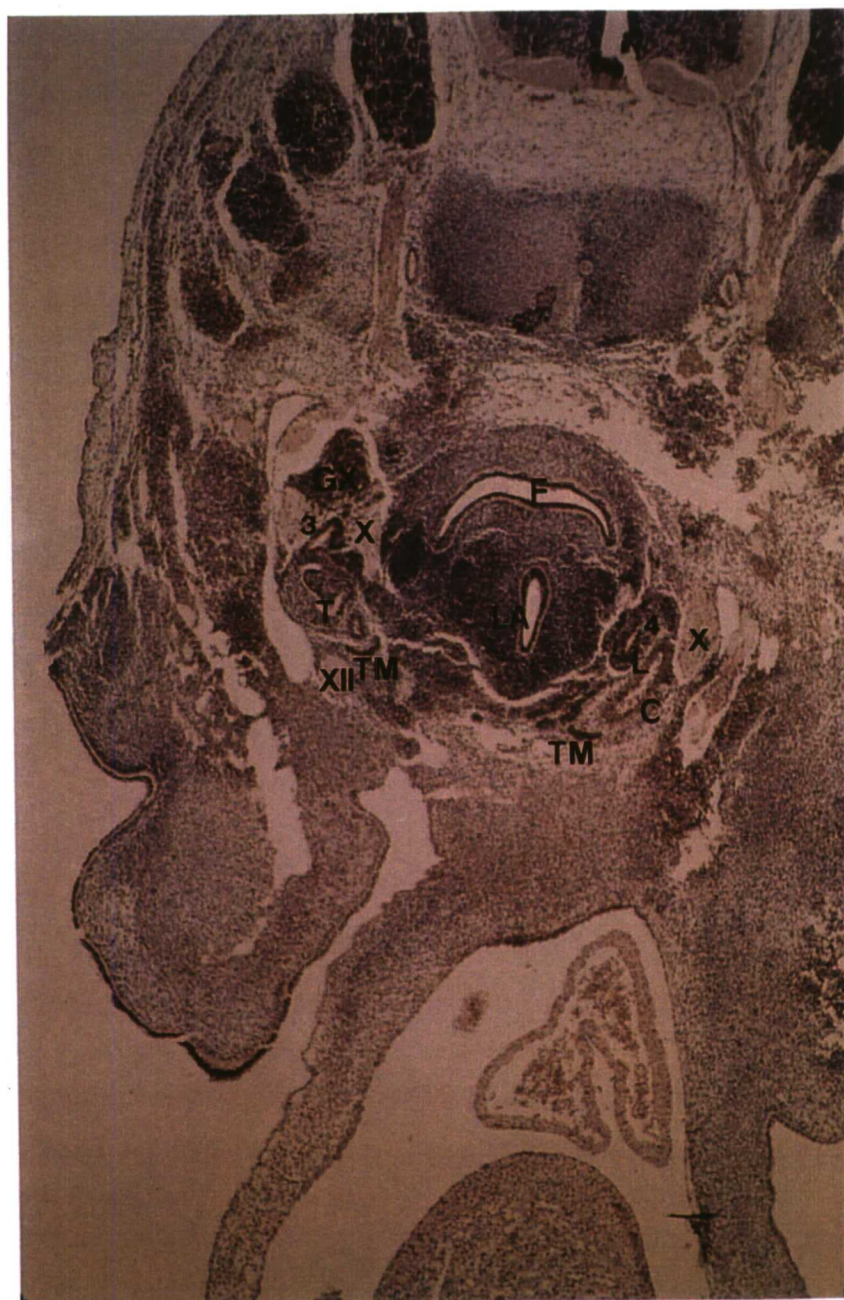
Así pues, el esbozo tímico en su porción anterior y craneal queda unido a faringe por el conducto faringo-branquial III, mientras que por su porción caudal y dorsal lo hace con el ectodermo de superficie, quedando en toda su extensión suprayacente y lateral al III arco arterial aórtico-branquial.













Estadio de 17 de O'Rahilly

Embriones humanos de 13 mm

Edad 43 \pm 1 días

En estos especímenes el esbozo tímico ha perdido su conexión con faringe y ectodermo de superficie, no sobrepasando por sus polos inferiores al istmo de la glándula tiroides. El esbozo tímico derecho posee mayor volumen y extensión que el izquierdo.

El extremo superior del esbozo tímico se encuentra situado lateral a la arteria carótida primitiva y ventral al ganglio plexiforme y nervio laríngeo superior medial al nervio hipogloso y lateral a faringe y laringe.

Las paredes del esbozo tímico son irregulares, de mayor grosor en su porción dorsal y lateral, formadas por células agrupadas laxamente de citoplasma claro; se observa una escasa luz, vestigio de su primitiva cavidad.

En cortes caudales el esbozo tímico aparece sólido; sus células, agrupadas densamente, están rodeadas por una tenue cápsula, manteniéndose situado lateral a la arteria carótida primitiva, que le separa del esbozo del lóbulo de la glándula tiroides, y ventral a glándula paratiroides III; los cortes a este nivel incluyen esbozo laríngeo y faríngeo, así como nervio laríngeo superior, introduciéndose en el mesénquima laríngeo.

Topográficamente, se sitúa dorsal y lateral a la arteria carótida primitiva e inmediatamente ventral y en contacto a la glándula paratiroides III. El ganglio plexiforme se localiza dorsal al esbozo de la glándula paratiroides III. Ventral a carótida primitiva, se sitúa el extremo superior del lóbulo de la glándula tiroides y nervio hipogloso.

Al final de este estadio, observamos en contra de lo descrito por LANGMAN (1976), MORRIS (1937) y HAMILTON, BOYD, MOSSMANN (1975), que el conducto faringo-branquial III permanece permeable por lo que la luz del esbozo tímico conserva su integridad y por tanto se comunica libremente con la luz faríngea; en consecuencia, el esbozo tímico conserva y mantiene su aspecto sacular de paredes entoblásticas engrosadas aunque su extremo distal a perdido el contacto con el epiblasto del surco branquial y por consecuencia, el esbozo tímico inicia su proceso de emigración o desplazamiento caudo-medial.

En relación al esbozo paratiroideo III observamos en todos los embriones de este estadio que mantiene su disposición columnar celular, su luz se abre distalmente en la superficie embrionaria y separado de el material entoblástico por la correspondiente membrana epitelial.

Por tanto, consideramos que la glándula paratiroides III no es ni ha sido nunca un derivado de la bolsa entoblástica.

En relación a lo considerado por algunos timo IV, en realidad corresponde al esbozo lateral del tiroides que es precisamente a partir de este estadio 17 de O'Rahilly cuando comienza a manifestar claros signos distintivos específicos, incluso estructurales, que progresivamente le independizan de la inicial similitud

morfogénica que tenía con la verdadera glándula tímica derivada de la tercera hendidura. Cada tiroides lateral forma en estos momentos o mejor se dispone en estos momentos a modo de saco infundibular de base craneal, laminada ventrodorsalmente con su pedículo de fijación a pared lateral de faringe, estructura que en su conjunto queda caudal o subyacente al discurrir del IV arco aórtico branquial, a nivel del tronco de origen de la raíz de la arteria carótida primitiva, área lateral del primitivo tiroides medio.

La característica diferencial de este primordio lateral tiroideo, "timo IV" es la especial estructura de sus paredes ya que mientras las del timo están más o menos uniformemente engrosadas, en las del primordio lateral tímico las paredes son diferentes de tal modo, que la anterior está únicamente compuesta de células claras y voluminosas, en modo especial en la zona próxima a su anlage faríngeo mientras que la pared posterior tiene una estructura propia de epitelio entoblástico faríngeo, pared que en dirección caudal prolifera intensamente obliterando la luz del esbozo lateral tiroideo en la proximidad al área de contacto con el esbozo tiroideo medio.





DISCUSIÓN

En nuestro trabajo de investigación, base de Tesis Doctoral, hemos estudiado el timo humano durante los periodos embrionario y fetal. El estudio ha sido realizado mediante el análisis seriado, con microscopio óptico, de los cortes pertenecientes a los especímenes de la embrioteca del Instituto de Embriología, Prof. Jiménez Collado, de la Universidad Complutense.

Los resultados obtenidos los hemos agrupado en base a su estudio en conjunto por estadios del desarrollo.

El timo durante el periodo embrionario ha sido interpretado de forma diferente por los distintos autores que lo han estudiado, existiendo hipótesis diversas que tratan de justificar la procedencia, evolución y destino del esbozo tímico.

Referente a su origen, la mayoría de autores consideran que el timo se forma a partir del endodermo faríngeo, existiendo discrepancias al asignar la bolsa ó bolsas de las que deriva, así STIEDA (1881) en embriones de mamífero, BORN (1883) y BELL (1906) en embriones de cerdo. KINGSBURY (1936) en embriones de óvidos, ROUD (1900) y HARLAND (1940) en embriones de ratones y rata, y SUDLER (1902), KINGSBURY (1915), WELLER (1933), GARRET (1948), HAMILTOL y MOSSMAN (1975), BARRANCO (1384), GARCIA GARCIA y cols. (1984), DELGADO CASTILLO (1986) en embriones humanos, piensan que el esbozo tímico deriva exclusivamente de la tercera bolsa faríngea.

Por otra parte, HARMAN (1901) en ovejas, THING (1914) en embriones humanos, JOHNSON (1918) en embriones de aves, HARRISON y MOHN (1932) en embriones de caballo, KINGSBURY (1940) en la zarigüeya, MOORE y OWEN (1967) en embriones de pollo y rata, BODEMAR (1972) y BRITA VON

GAUDECKER (1980) en embriones humanos, consideran que el timo procede de las terceras y cuartas bolsas faríngeas. BEARD (1894) atribuye su origen a las cuatro primeras bolsas e incluso a la quinta. HARRISON y DENNING (1929), en embriones de reptil, lo circunscriben a la cuarta y quinta bolsa GODWIN (1940), en embriones de cerdo, piensa que procede exclusivamente de la cuarta bolsa.

Otros autores creen que además de la participación del endodermo faríngeo, en el origen del timo hay un componente ectodérmico, opinión que es mantenida entre otros por FISCHER (1885), KASTCHENKO (1887) y BADERTSCHER (1915) en embriones de cerdo, FOX (1908) y PATTEN (1962) en embriones de mamífero, NORRIS (1938) y KLAPPER (1946) en embriones humanos y CORDIER (1980) en embriones de ratón.

Por ultimo, destacamos la opinión de ROUD (1900), en embriones de ratón, quien concluye que el esbozo tímico es de origen ectodérmico sin participación endodérmica.

Según nuestras observaciones, el esbozo tímico procede exclusivamente de la tercera bolsa faríngea, cuya primera manifestación la observamos en embriones del estadio 12 de O'Rahilly. No estamos de acuerdo, por tanto, con HAUSTED (1832), pues observa al esbozo tímico en embriones humanos, por primera vez, a las 9-10 semanas de gestación, como tampoco coincidimos con WELLER (1933), ya que lo contempla en embriones de 10 pares de somitos.

La tercera bolsa, en estadio 12, inicialmente es una evaginación de la pared faríngea inclinada hacia atrás y hacia afuera, contacta claramente con el ectodermo del fondo de la hendidura branquial homónima. Los arcos arteriales aórtico branquiales segundo y tercero, se sitúan respectivamente ventral y dorsal a la tercera bolsa. La

bolsa faríngea cuarta esta presente, situándose dorsal y caudal a la tercera bolsa. Es significativo el retraso observado en el desarrollo de la cuarta hendidura branquial, que tal y como observamos, es una simple depresión ectodérmica, a la que no llega la cuarta bolsa faríngea, resultados coincidentes con los hallados por BARRANO ZAFRA (1984), y que al igual que él, los interpretamos como debidos a que las bolsas preceden en la organogénesis a los surcos branquiales.

En el estadio 14 de O'Rahilly, la tercera bolsa faríngea, esbozo tímico, ha evolucionado considerablemente. Distinguimos tres segmentos que ocupan, en la topografía embrionaria, posiciones diferentes. La porción craneal del esbozo tímico es amplia, dilatada y en comunicación con la faringe por el conducto faringo-branquial tercero ; ocupa una posición ventral y lateral a la faringe.

El segmento intermedio del esbozo tímico, posee forma triangular de base externa y vértice interno. Esta claramente separado del ectodermo por ectomesenquima y relacionado dorsalmente con la glándula paratiroides tercera, estructura redondeada y con luz.

El segmento inferior alcanza claramente al ectodermo del fondo de la tercera hendidura branquial, formándose a este nivel la membrana faringo-branquial intermedia. En este segmento observamos a la misma altura que surge de la faringe la cuarta bolsa, la apertura del esbozo de la glándula paratiroides tercera en la hendidura branquial tercera. La membrana faringo-branquial intermedia separa nítidamente al esbozo tímico del paratiroideo tercero. Estos hallazgos nos hacen pensar que esbozo tímico y paratiroideo tercero no proceden de la misma estructura, por lo que interpretamos, al igual que GARCIA GARCIA y cols (1984) y BARRANCO ZAFRA (1984), MERIDA VELASCO y DELGADO CASTILLO (1986), que el esbozo tímico procede en efecto del endodermo de las bolsas

faríngeas terceras, mientras que las glándulas paratiroides terceras lo hacen del ectodermo del labio posterior del tercer surco branquial. Opinión esta rechazada y no admitida por la mayoría de los autores que han estudiado el desarrollo de los órganos branquiógenos en general y del timo en particular, tanto en especímenes humanos como en animales de experimentación.

Referente a las relaciones que posee el extremo inferior del esbozo tímico, destaca su posición ventral y lateral al tercer arco arterial aórticobranquial, que lo separa de la bolsa faríngea cuarta y su situación lateral al esbozo impar y medio del que esta separado por ectomesenquima laxo e indiferenciado perteneciente al área mesobranquial.

La disposición que ofrece pues el esbozo tímico, en el estadio 14 de O'Rahilly, sugiere un crecimiento ventral y lateral intenso del mismo, por lo que estamos de acuerdo con los resultados obtenidos por GARCIA GARCIA y cols. (1984) y BARRANCO ZAFRA (1984).

En el estadio 15 de O'Rahilly, no observamos modificaciones en la forma, disposición y relaciones del esbozo tímico, respecto a lo observado en el estadio 14. Estructuralmente el esbozo tímico posee unas paredes que tal y como afirma DELAGADO CASTILLO (1986), en su Tesis Doctoral, están constituidos por epitelio pseudoestratificado de células con citoplasma plano y núcleo ovoideo de organización eucromatinica. Se observa una nítida basal que separa el primordio tímico del ectomesenquima.

En el estadio 16 de O'Rahilly, el esbozo tímico continua unido a la faringe por su conducto faringo-branquial tercero, manteniendo su luz. El esbozo tímico adquiere una disposición oblicua de fuera a dentro, de arriba abajo y de atrás hacia delante,

contactando por su polo inferior con el ectodermo de la tercera hendidura. Esta disposición, refleja en nuestra opinión, un crecimiento ventro-latero-caudo-medial del esbozo tímico, por lo que el componente de crecimiento medial hasta ahora no presente, se pone de manifiesto ya a partir del estadio 16. En esta fase la cuarta bolsa faríngea se sitúa dorsal y caudal al esbozo tímico. El ultimo cuerpo branquial se localiza en planos mas dorsales y caudales, relacionándose por su extremo inferior con la cavidad pericárdica y sexto arco arterial aórticobranquial. Entre ultimo cuerpo branquial, cuarta bolsa y tiroides lateral, se sitúa el cuarto arco arterial aórticobranquial, mientras que entre cuarta bolsa y esbozo tímico lo hace el tercer arco arterial aórticobranquial. El esbozo tiroideo impar y medio posee claramente dos lóbulos y en la línea media una prolongación ascendente que interpretamos como pirámide de Lalouette.

En el estadio 17 de O'Rahilly, el esbozo tímico ha perdido las conexiones con la faringe y el ectodermo. Su morfología ha variado notablemente con relación a la observada en estadios previos. En efecto, el esbozo tímico adquiere ahora una forma columnar cilíndrica, sólida en su porción inferior, con luz en su extremo superior. Es llamativa la citoestructura de la pared ventrolateral del polo superior del timo, distinta por su laxitud del resto del mismo.

En esta fase, estadio 17, el timo se relaciona dorsalmente con la glándula paratiroides tercera, aún con luz, relación ésta íntima pues hay contacto directo entre timo y paratiroides. Pese al citado contacto, en ningún momento hemos observado continuidad entre paredes del timo y paratiroides tercera, ni tampoco comunicación entre las luces respectivas de ambas estructuras.

La cara medial de los esbozos tímicos se relaciona con el nervio laríngeo superior, mientras que la ventral lo hace con la arteria carótida primitiva y polos superiores de



lóbulos tiroideos. El nervio hipogloso también establece en estas fases relaciones con el timo, situándose ventral y lateral a él.

La cuarta bolsa faríngea, para nosotros tiroides lateral, se sitúa en planos subyacentes medial a la arteria carótida primitiva y muy próxima al esbozo tiroideo impar y medio. La glándula paratiroides cuarta esta adosada a la pared posterior del esbozo lateral del tiroides y por tanto ocupa una posición inferior tanto al esbozo tímico como paratiroideo tercero.

BARRANCO ZAFRA (1984) concluye, en su Tesis Doctoral, que la verdadera migración del timo se produce en el estadio 18 de O'Rahilly. Nosotros creemos que este proceso se ha iniciado ya en el estadio 17, pues en él han desaparecido las uniones que el esbozo tímico tiene con la faringe (conducto faringo-branquial tercero) y con el ectodermo (membrana faringo-branquial intermedia); circunstancias que en nuestra opinión dotan al timo de libertad para iniciar su descenso a lo largo del cuello en formación.

El esbozo lateral del tiroides, que lleva aplicado en su pared posterior a la glándula paratiroides cuarta, esta adosándose claramente al esbozo impar y medio. Este adosamiento sugiere la incorporación de su material al esbozo impar y medio, para formar tejido tiroideo, criterio manifestado con anterioridad por SANZ CASADO (1983), GARCIA GARCIA y cols (1984), RODRIGUEZ VAZQUEZ (1984) y MARCO MARTINEZ (1987). Este hallazgo nos permite descartar a la cuarta bolsa como origen del timo, por lo que no estamos de acuerdo con autores como FISCHER (1885), HARMAN (1901), THING (1914), JOHNSON (1918), HARRISON y MOHN (1932), WINIWARTER (1935), KINGSLURY (1940), PATTEN (1962) y BRITA VON GAUDECKER (1930), para quienes la cuarta bolsa colabora con la tercera en la formación del esbozo tímico y menos aun con

GODWIN (1940), que considera como único origen del esbozo tímico a la cuarta bolsa faríngea.

CONCLUSIONES

En base a nuestro estudio, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El timo en embriones humanos es un derivado de origen endodérmico, procedente de las terceras bolsas faríngeas cuyo material forma exclusivamente tejido tímico.
2. En embriones humanos no existe timo IV, ya que la cuarta bolsa en su totalidad, da origen a los esbozos laterales del tiroides.
3. El primer esbozo endodérmico de la tercera bolsa faríngea, esbozo tímico, se observa en el estadio 12 de O'Rahilly a modo de evaginación de las paredes laterales del intestino faríngeo, que al inicio contacta con el ectodermo del fondo de la hendidura branquial tercera.
4. En los estadios 14 y 15 de O'Rahilly el esbozo tímico crece ventro-latero-caudal, manteniéndose unido a la faringe por su conducto faringo-branquial y al ectodermo de superficie por la membrana faringo-branquial tercera.
5. Si en el estadio 17 de O'Rahilly, el esbozo tímico pierde su conexión con faringe y ectodermo de superficie, por lo que se inicia y establece el periodo o fase de emigración en dirección caudal, proceso que condiciona su ulterior localización en cavidad torácica.

BIBLIOGRAFÍA

ACOSTA FERREIRA, W (1949): *Observaciones sobre la fina vascularización del timo humano Ann. Med. De Montevideo 34 (1185-1198).*

AFANASSIEW (1877): *Weitere Unters uber den Bau und die Entwicklung der Thymus Archiv G. Mkr. Anat . Bd . XIV.*

ARNOLD (1837): *Lehrbuch der Physiol. Th. 2 Zürich.*

BADERTSCHER, J. A. (1915): *The development of the thymus in the pig. Am. J. Anat. 17 (317-325).B*

BARRANCO ZAFRA, R. (1984): *Morfogénesis de la Glándula Tímica Humana. Tesis Doctoral.*

BEARD, J (1984): *The development and probable function of the thymus. Anat. Anz . Bd IX.*

BELL, E. T. (1906): *The development of the thymus. Am J. Anat . Vol . V.*

BISCHOFF (1842): *Entwicklungsgeschichte der Saugethiere. Leipzig.*

BLANC, F y KORITKE, J.G. (1970): *Considerations sur angioarchitectonie dy thymus humaill dans le periode perinatale. Bull Assoc. Anat. 149 (665-673).*

BODEMAR, (1972): *Embriología Moderna. p 25. Ed. Interamericana.*

- BORN, C. (1983): *Über die derivate der embryonalen Schundbogen und schlundspalten bei Sarugetieren. Arch. J. Mikr. Anat.* 22 (174-196).
- CAPOBLANCO, (1892): *Contribution a la morphol du thymus. Arch. Ital. de Biol* XVII.
- CORDIER, A . y HAUMONT, S . (1980): *Development of Thymus, Parathyroids and Ultimo-Branchial Bodies in NMRI and Nude Mice. Am. J. Anat* 157 (227-263).
- CORTIVO, B (1931): *Sulla vascolarizzazione del timo. Arch. Zool. Ital.* 16 (799-801).
- DAHMS (1877): *Etude sur le Thymus. Paris.*
- DE WINIWARTER. H. (1935): *Recherches sur les branchiaux (chat):I Evolution Branchiaux (chat): I. Evolution des dérivés branchiaux. II. Histogeneses de thymus. III. Anomalies. Arch de Biol.* 46 (369-427)
- DELGADO CASTILLO, M. (1986): *Histogénesis Tímica Humana. Tesis Doctoral.*
- DOHRN, A. (1884): *Studien zur Urgeschichte der Wirbeltier Korpes. Mitt. Zool. Station Zu Neapel.* 5 (102-199).
- ECKER. Citado por Watney.
- FISCHELIS, Ph. (1885): *Beeiträge zur Kenntnis der Entwicklungs geschichte der Glandula thyreoidea und glandula thymus. Arch. J. Univr. Anat.* 25 (405- 440).
- FOX, H . (1908): *The pharyngeal pouches and their derivatives in the mamalian. Am. J. Anat.* 8 (187-250).

FRIEDLEBEN. (1858): *Physiologie der Thymusdruse. Franckfurt.*

GARCIA GARCIA, J.D. y cols. (1984): *Contribución al estudio del origen real de la glándula tiroides humana. II. Ultimo cuerpo branquial. Anal. Des. 28: 64 (209-223).*

GARRET. (1948): *Development of the cervical vesicles in man. Anat. Record. 100 (101-115).*

GERARD, P. (1928): *Sur une continuité, tissulaire entre thymus et parathyroïde chez l'homme. Arch. Biol. vol. 38 (1-7).*

GHALI, W.H. y cols.(1980): *Intrinsic innervation and vasculature of pre and post- natal human thymus. Acta Anat. 108(115-123).*

GODWIN, M.C. (1937): *Complex IV in the dog with special emphasis on the relation of the ultimobranchial body to interfollicular cells in the postnatal thyroid gland. Am. J. Anat. vol. 60 (299-339).*

GODWIN, M.C. (1939): *The mammalian thymus IV. The development in the dog. Am. J. Anat. vol. 63 (165-201).*

GODWIN, M.C.(1940): *The development of complex IV in the pig: a comparison of the conditions in the pig with those in the rat, cat, dog, calf and man. Am. J. Anat. vol. 66 (51-78).*

HAMILTON, W.J. y MOSSMAN, H.W. (1975): *Embriología Humana. Ed. Interamericana. Buenos Aires.*

- HARLAND, M. (1940): *Early histogenesis of the thymus in the white rat. Anat. Record.* 77 (247-271).
- HARMAN, N. (1901): *Socia thymi cervicalis and thymus accesorius. J. Anat. Phisiol.* vol. XXXVI; Pt 1.
- HARRISON, B.M. y DENNING, N. E. (1929): *Embryonic development of the pharyngeal region in the thamnophis radix. Anat. Record.* 44 (101-116).
- HARRISON, B.M. y MOHN, L. A. (1932): *Some stages in the development of the pharynx of the embryo horse. Am. J. Anat.* 50 (233-272)
- HAUGSTED. (1832): *Thymi in homine ac per seriem animalium descriptio. Hafniae.*
- HIS. (1880): *Anatomie Menschlicher Embryonem. Leipzig. Citado por Mervin T. Sudler.*
- JOHNSON, C. E. (1918): *The branchial derivatives of the piedbilled grebe with special consideration of the origin of the postbranchial body. J. Morph* 31 (25-41).
- KASTCHENKO, (1887): *Das Schlundspaltensystem des Huhnchens. Arch. Anat. u Phys. Anat. Abth. Citado por Mervin T Sudler.*
- KINGSBURY, B.F. (1915): *The development of the human farynx. Am. J. Anat. Vol 18* n°3.
- KINGSBURY, B F. (1936): *On the mamalian thymus, partycularly thymus IV: the development in the calf. Am. J. Anat.* 60 (149-183).

- KINGSBURY, B. F. (1939): *The question of a lateral thyroid in mammals with special reference to man* *Am. J. Anat.* 65 (333-359).
- KINGSBURY, B. F. (1940): *The development of pharyngeal derivatives of the opossum, with special reference to the thymus* *Am. J. Anat.* 67 (393- 435).
- KLAPPER, C. E. (1946): *The development of the pharynx of the guinea pig with special emphasis on the morphogenesis of the thymus* *Am. J. Anat.* vol 78. n° 2 (139-168)
- KOELLIKER, A. (1879): *Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Hoheren Thiere* Leipzig.
- LE LIEVRE, C. S. y LE DOUARIN, N. M. (1975): *Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos.* *J. Embryol. Exp Morph.* vol. 34 (125-154).
- LOPEZ MATEOS, M: *Tratados de Histología y Ovología.* 1ª ed. Imp. D. Juan M. Puchol. Granada.
- MALL, F P (1887): *Entwicklung der branchialbogen und spalten des Hühnchens.* *Arch. Anat. Physiol . Anat Abt.* 5 (1-34).
- MARCO MARTINEZ, J . (1987): *Nuevas aportaciones a la embriogénesis de la glándula tiroidea humana.* Tesis Doctoral.
- MERVIN T. SUDLER, (1902). *The development of the nose, and of the pharynx and its derivatives in man.* *Am. J. Anat.* 1 (391-416).

- MOMROY, A. (1941): *Ricerca sulla fine vascolarizzazione del timo (normal ed in involuzione dell'uomo e di alcuni mammiferi)*. Arch. Ital. Anat. e Embriol. 45 (1-45).
- MOORE, M, OWEN, J. (1967): *Experimental studies on the development of the thymus*. J. Exp. Med. 126: 4 (715-725).
- NORRIS, E (1938): *The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man: In which the origin of the Hassall's corpuscles of the human thymus is discovered*. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. n° 166, 27 (191-208).
- ODINET, M. S. (1934): *Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus*. Médecine. Paris.
- PATTEN, B (1962): *Embriologia Humana 4ª Ed. Editorial El Ateneo. Buenos Aires*.
- PIGACHE, R. y WORMS, G. (1910): *Circulation du lobule thymique*. Bull. et Mém. Soc. Anat. 12 (837-854).
- PRENANT, A. (1894): *Contribution à l'étude du développement organique et histologique du thymus, de la glande thyroïde et de la glande carotidienne*. La Cellule. Tomo X, fasc. 1 (85-184).
- REMAK, (1855): *Unters, über die Entwicklung der Wirbelthiere*. Berlin.
- ROBIN, (1874-75): *Cours d'Histologie*. Paris.
- RODRIGUEZ VAZQUEZ, J.F (1984): *Histogenesis tiroidea humana*. Anal. Des. 28: 64 (193-207).

ROUD, a. (1900): *Contribution a l'étude de l'origine et de l'evolution de la thyroide lateral et du thymus. Bull Soc. Natur. : 36 (239-300).*

SALINAS, F.; BADINEZ, O. (1996): *Contribución al desarrollo embriológico y significado funcional del timo. Biológica. Fascículo XXXVIII. (15-29).*SANZ

CASADO, J. (1933): *Embriogénesis de la glándula tiroidea humana. Tesis Doctoral. Granada.*

SIMON, (1845): *A physiological essay on the thymus gland. Citado por Watney.*

STIEDA, L (1881): *Citado por Mervin T. Sudler.(1902).*

THING, F.W. (1914): *The anatomy of a 17,8 mm. human embryo. Am. J. Anat. 17 (31-112).*

VAN DYKE, J.H (1941): *On the origin of accessory thymus tissue, thymus IV: The occurrence in man Anat. Rec. 79 (179-209).*

VON GAUDECKER, B. (1980): *Ontogeny and organization of the stationary non-lymphoid cells in the human thymus. Cell. Tissue. Res. 207 (287-306).*

WATNEY, H. (1882): *The minute anatomy of the thymus. Philosophical Transactions of the Royal Society. Part III.*

WELLER, G.L (1993): *Development of the thyroid, parathyroid and thymus gland in man. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. 141:24 (95-139).*

YAMADA, M, HOSAKA, T. (1954): *Neurological and angiological studies on the medulla of the human thymus. Bull. Tokio Med. Univ. 1 (1-14).*



BIBLIOTECA